

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

564

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Aris PEYCELON

né le 31 Août 1911, à Paris

Préparateur à l'École des Hautes Études

Licencié ès sciences.

**CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE
A LA CHIMIOTHÉRAPIE
DE LA MALADIE DU SOMMEIL**

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE E DESFOSSÉS

13, Quai Voltaire, 13

1936

**CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE
A LA CHIMIOTHÉRAPIE
DE LA MALADIE DU SOMMEIL**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549926_0073

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Aris PEYCELON

né le 31 Août 1911, à Paris

Préparateur à l'École des Hautes Études

Licencié es sciences.

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A LA CHIMIOTHÉRAPIE DE LA MALADIE DU SOMMEIL

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE E DESFOSSÉS

13, Quai Voltaire, 13

1936



I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESCREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	{ LOEPER. CARNOT. CLERC. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	{ CUNÉO. GOSSET. GRÉGOIRE. LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	{ BRINDEAU. COUVELAIRE. JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	{ HOVELACQUE. MULON. OLIVIER. VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
BÉNARD (Henri) . . .	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne . .	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin) .	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER.	Pathologie médicale.
DOGNON.	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD.	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'AL-	
LAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET.	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENEAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino laryngologie.
HAZARD.	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri) . . .	Chimie biologique.
LACOMME.	Obstétrique.
LANTUÉJOL	Obstétrique.

MM.	
LAROCHE (Guy) . . .	Pathologie médicale.
LEMAIRE.	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY. . . .	Pharmacologie.
LÉVY-VELENSI. . . .	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU.	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING.	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS . .	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH.	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens.

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT. . .	Physiologie.

MM.	
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE . .	Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE . .		BROCO.	
AUBERTIN. . . .		CADENAT	
BRULÉ.		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER . . .	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN.		VELTER	
PASTEUR - VALLE-			
RY-RADOT. . . .			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL. . . .	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE

*Dont l'existence n'est faite que de travail
et de loyauté, qui me vaut aujourd'hui
de paraître ce que je suis, qui me vaudra
demain de devenir ce que j'espère être.*

A MA MÈRE

*Pour l'amour beau et sincère dont elle
n'a cessé de me combler.*

A MON FRÈRE PAUL

*Qui est le plus affectueux des frères et
le plus dévoué des amis.*

A MES VRAIS AMIS

A MON MAITRE LE DOCTEUR LASSABLIÈRE

Directeur à l'Ecole des Hautes Etudes.

Qui inspira ce travail, nous dirigea dans nos recherches, notre respectueuse affection et notre sincère reconnaissance pour la bienveillance paternelle qu'il nous a témoignée en toutes circonstances.

A MONSIEUR E. LASBAX

Professeur à la Faculté des Lettres de Clermont-Ferrand.

Faible témoignage d'une sincère affection à cet éminent philosophe, ami sûr et dévoué qui, par sa haute intelligence, nous a éclairé de ses conseils.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Membre de l'Académie de Médecine.

Professeur à la Faculté de Médecine.

*Qui a bien voulu nous faire le grand
honneur de présider cette thèse et qui fut
le maître dont nous avons suivi l'ensei-
gnement à la Faculté et dans son labo-
ratoire avec tant de profit.*

A MONSIEUR JOANNON, PROFESSEUR AGRÉGÉ

A MONSIEUR NAVARRE,

SOUS-DIRECTEUR DE L'INSTITUT D'HYGIÈNE

A MESSIEURS CAMBESSEDES, CLERC ET NEVEU

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE CLERMONT-FERRAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR CASTAIGNE
Directeur de l'Ecole de Médecine.

MESSIEURS LES PROFESSEURS
PAILLARD, BUY, CHAUMERLIAC, MERLE
VAURS, PATURET

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

principalement MONSIEUR LESNÉ,
Membre de l'Académie de Médecine

et MONSIEUR P. E. WEIL
Médecin des Hôpitaux

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE CLERMONT-FERRAND

et tout particulièrement à MONSIEUR LE PROFESSEUR BERT

AVANT-PROPOS

JE tiens à adresser tous mes remerciements au Docteur Lassablière, Directeur à l'Ecole des Hautes Etudes qui, contrairement à tous usages, nous a laissé la priorité de publication de la plupart des travaux que nous relatons dans cette thèse.

J'interprète ce geste comme une nouvelle marque d'affection auquel je suis particulièrement sensible.

Je ne voudrais pas non plus manquer de remercier tout particulièrement M^{lle} Solange Manonviller et son frère Jacques auxquels je dois les dessins et la carte qui illustrent cette thèse, nouvelle manifestation de la grande affection qui nous unit.

Je remercie également mon camarade Dugay qui a été un ami dévoué et un collaborateur précieux.

INTRODUCTION

Ce travail a eu un double but : faire d'abord l'inventaire des recherches obtenues jusqu'ici par la chimiothérapie dans la lutte contre la maladie du sommeil. Présenter, ensuite, une série d'observations et d'expériences personnelles qui ont porté sur des corps, dont aucune documentation n'avait révélé jusqu'ici, à notre connaissance, l'action possible dans la trypanosomiase des animaux de laboratoire.

On nous permettra, au début de cette étude, de rappeler dans quelles conditions est née la chimiothérapie de la maladie du sommeil.

HISTORIQUE DES PREMIERS TRAITEMENTS

Ce sont les indigènes qui, les premiers, ont essayé de lutter contre ce fléau. Ignorant le trypanosome, ignorant aussi le rôle de la glossine, ils usaient d'une thérapeutique grossière et empirique, nous rapporte Largeau. Un petit piment rouge, appelé en pahouin « Okam » et « Tokolo » en gabonnais, était pilé jusqu'à en faire une poudre extrêmement fine, qu'ils jetaient violemment dans les yeux et les narines de leurs malades. Par contre, au Sénégal, nous rapporte Corre, l'extirpation des ganglions était pratiquée. Les résultats de ces médications étaient évidemment absolument nuls. Bientôt, les Européens obser-

vèrent cette maladie et se contentèrent d'en soigner les symptômes, ne craignant pas d'avouer l'inefficacité de leur traitement : douches, sétons à la nuque, vésicatoire, etc...

Puis Dangaix essaya de l'électricité localisée au moyen de l'appareil de Legendre et Morin en promenant tout le long de la colonne vertébrale les rhéophores. La marche de la maladie semblait par ce moyen être troublée, la terminaison fatale retardée, mais de quelque temps seulement.

On essaya ensuite des purgatifs de toutes sortes, des émissions sanguines locales, des sangsues aux mastoïdes et à l'anús, des ventouses aux tempes ; enfin des frictions excitantes avec des affusions froides sur la tête. Le sommeil était de plus combattu par le café. A toutes ces médications, on ajoute les distractions, les exercices modérés et une alimentation peu abondante mais suffisante néanmoins. La maladie n'en continue pas moins ses ravages.

Meuse remarque alors que la structure des trypanosomes se rapprochait de celle des spermatozoïdes et, connaissant l'action destructive des rayons X, il les essaya. Des cultures de trypanosomes soumises à plusieurs séances, n'avaient rien perdu de leur virulence. Plus tard, le radium fut à son tour essayé : toutes ces expérimentations échouaient.

Les ressources de la thérapeutique physique ne donnant aucun résultat on se jeta alors sur la sérothérapie.

Sérothérapie. — On découvrit que des espèces particulières de trypanosomes ne se reproduisaient pas dans le sérum de certains animaux. C'est ainsi que, par l'injection de sérum humain à des rats infectés par des trypanosomes nagana ou surra, on a vu les symptômes s'atténuer et la guérison de la plupart s'établir.

De même, le gambiense se développe mal dans le sang du cheval et cet animal semble réfractaire à la maladie du sommeil. De ce fait, Laveran pensa améliorer et peut-être même guérir des humains. Son hypothèse ne se confirma malheureusement

pas. En effet, l'homme est réfractaire au nagana et au surra, mais aucun animal, même pas le cheval n'est réellement réfractaire au gambiense.

Médication de choc. — L'abcès de fixation paraît être un obstacle momentané à la multiplication des trypanosomes dans le sang, mais à aucun moment on ne peut réussir à enrayer la maladie.

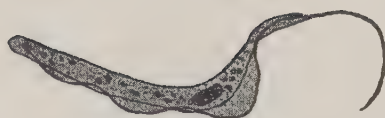
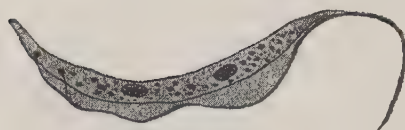
La découverte dans le sang, dans le suc ganglionnaire et dans le liquide céphalo-rachidien de tous les sujets atteints, d'un protozoaire ayant été faite, la préoccupation de tous les thérapeutes fut de détruire ce parasite par un antiseptique. Le mercure était tout indiqué, on l'administra sous toutes ses formes. Ce fut, semble-t-il, la première expérience de la chimiothérapie qui ait été tentée. On y associa l'iodure de potassium. Plus tard des injections de bleu de métylène furent également essayées. Une date nouvelle s'inscrivait dans les annales de la maladie du sommeil : **la chimiothérapie était née.**

Avant de citer les principaux médicaments qu'elle a utilisés, il est nécessaire de rappeler quelques notions étiologiques sur la maladie du sommeil.

RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS ÉTIOLOGIQUES SUR LA MALADIE DU SOMMEIL.

Agents pathogènes. — L'agent causal de la maladie du sommeil est le trypanosome. C'est un protozoaire fusiforme, effilé aux extrémités qui, en moyenne, mesure 20 microns de long et 3 microns de large. Cet organisme possède un noyau, central en général et un blépharoplaste situé à la partie postérieure du corps dans la majorité des cas. De ce blépharoplaste part un flagelle, limitant, par son accollement au corps lui-même, une membrane ondulante.

Les deux principaux trypanosomes, agents pathogènes de la maladie du sommeil sont le trypanosoma gambiense et le trypanosoma rhodesiense.



Trypanosoma Cambiense.

On le trouve, suivant la période de la maladie : dans le sang, dans le liquide céphalo-rachidien, dans le suc des ganglions pathologiques hypertrophiés, plus rarement dans les liquides d'hydrocèle, de phlyctènes ou dans l'interstice de certains viscères.

Agents vecteurs. — La maladie du sommeil, déterminée par ces trypanosomes, est transmise par des diptères du genre glossine, appelés par une onomatopée mouche tsé-tsé.

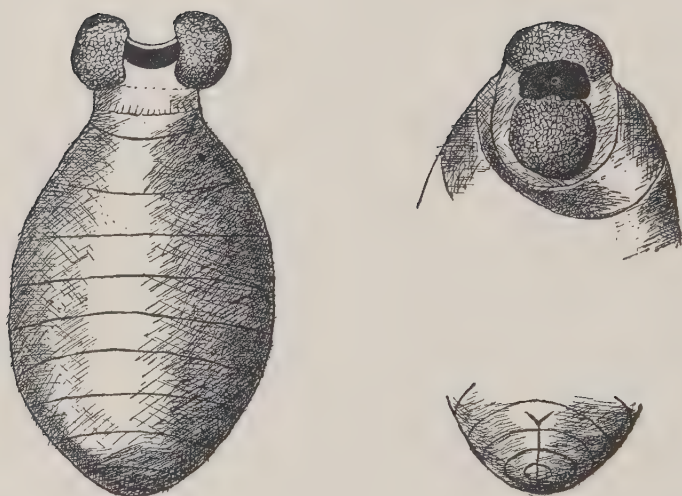
Ces mouches appartiennent au groupe des pupipares, donnant naissance à une larve jaunâtre qui évolue, se transforme en une pupe dure d'un noir de jais et, placée dans un endroit sec, il en sort, en six semaines environ, un insecte parfait.

Glossina palpalis est l'agent vecteur du *trypanosoma gambiense* alors que *glossina morsitans* est celui du *trypanosoma rhodesiense*.

Ingérés par une glossine, les trypanosomes vont s'établir dans la partie postérieure de l'intestin moyen. Là, se produit une abondante multiplication. Par la suite, une transformation en stade crithidia, permet à ces formes particulières de se rendre dans la trompe et le canal salivaire. Elles remontent jusqu'aux glandes salivaires où elles vont finalement donner, par multiplication, les trypanosomes métacycliques infectieux.

Outre la contamination par les glossines, qui sont les hôtes vecteurs habituels et par excellence des trypanosomes, il peut arriver que les moustiques, après avoir piqué un « sommeilleux » soient provisoirement détenteurs du parasite et le transmettent à un sujet sain. C'est ce qui advient dans les cases indigènes où la promiscuité permet cette contagion.

La maladie du sommeil est une maladie avant tout tropicale. Il n'est donc pas négligeable de dresser la carte des territoires sur lesquels elle sévit, et ce sera l'objet du prochain chapitre.



Pupe de Tsé Tsé (d'après Austen)



Glossina morsitans (d'après Bouce)



Glossina palpalis (d'après Austen)

GÉOGRAPHIE DE LA MALADIE DU SOMMEIL

On peut tout de suite dire que la maladie du sommeil est limitée à l'Afrique tropicale. Voici les renseignements que nous avons pu recueillir au Ministère des Colonies grâce à l'obligeance de M. le Médecin-Colonel Ledentu et qui nous ont permis d'établir, d'après les rapports les plus récents, la carte que nous donnons.

Pour la commodité, nous avons placé les territoires d'après les pays européens auxquels ils appartiennent. On ne s'étonnera pas de plus que pour les colonies françaises, nous ayons fait une distinction entre les territoires sous mandats, l'A. E. F. et l'A. O. F.

Colonies françaises.

Territoires sous mandats.

Togo. — Une zone endémo-épidémique s'étend vers Bafilo et le pays de Cotocoli. Dans la région de Mango également, un foyer dont la densité croît à mesure que l'on descend vers le sud, encercle cette ville.

Cameroun. — C'est principalement dans la vallée du Haut-Nyong et de la Doumée que l'infection est le plus répandue.

Répartition de la trypanosomiase humaine en A. E. F.

Le Gabon est actuellement peu touché.

Le Moyen-Ogoué, bien que possédant un foyer, est moins éprouvé que le Haut-Ogoué, où l'on signale quelques cas de trypanosomiase en amont et en aval de Lastourville, ainsi que dans les environs de Franceville. Notons de plus quelques foyers dans la vallée du Niari.

Dans la vaste région qui s'étend de Brazzaville à Pointe-Noire et de Boko-Songho à Moukagni, la maladie du sommeil sévit encore avec assez d'intensité.

A Brazzaville et ses environs, l'infection est rare ; quant au couloir qui va du Stanley Pool au village de M'Pouia, il reste un foyer endémo-épidémique stationnaire.

Dans le bassin de la Sangha, la maladie reste toujours active. L'infestation des rives du Congo se poursuit de l'Iranga à Mongoumba ainsi qu'aux environs de Bangui, dans la région de Mobaye et de M'Bomou.

Dans le bassin du Chari, Fort-Crampel, M'Brès, la région de Boucamarali, la rive gauche de l'Ouham, sont infestés ainsi que Bambari et Bouka. En décroissance dans la région de Fort-Archambault, le foyer du Logone oriental présente quelques cas.

Après une interruption qui intéresse la plus grande partie du cours du Chari, on retrouve dans le Nord le foyer de Fort-Lamy au lac Tchad et qui aujourd'hui présente des indices de contamination nouvelle en décroissance régulière.

Répartition de la trypanosomiase humaine en A. O. F.

On la signale dans les colonies du Sénégal, de la Guinée française, de la Côte d'Ivoire, du Dahomey, du Soudan et du Niger.

Sénégal. — La Petite-Côte, la région des Niayes, du Diander et de la Casamance sont très peu touchées.

La Guinée Française. — Le foyer qui paraît le plus important de la Guinée est celui de Labé qui déborde largement vers Mamou et Pita, puis celui situé sur la frontière de la République de Liberia et du Sierra-Leone vers le canton de Lingo Bingo.

La Côte d'Ivoire. — En haute Côte d'Ivoire, la Volta Noire, la Volta Rouge et leurs affluents représentent une vaste nappe endémo-épidémique qui s'étend sur les cercles de Ouagadougou, de Koudougou, de Dégoudou, Bobo-Dioulasso, de Gaoua et de Batié. Plus au sud on rencontre le foyer de Daloa.

Dahomey. — Ce sont dans les cantons de Séméré, de Taneka-Koko, de Soroubas, de Dompago, sur la frontière du Togo et à Djougou et Natitingou que la maladie sévit avec une assez grande intensité.

Soudan. — La maladie du sommeil existe également dans les anciens cantons de la Haute-Volta, riverains de la Volta-Noire. Ce sont surtout les groupements les plus rapprochés des cours d'eau qui sont les plus contaminés et principalement ceux situés aux confluent du Banifing et du Bani.

Niger. — La maladie du sommeil est localisée sur la rive droite du Niger dans le bassin de Gorobi et de la Sirba ainsi que sur la Komadougou dans la région de Say.

Congo Belge.

La maladie règne du Bassin de Sankourou et de la Ouala au nord du Katanga suivant d'une façon générale le cours des affluents du Congo.

Territoires Britanniques.

En Afrique Occidentale, on signale la maladie en Gambie, au Sierra-Leone, à la Côte de l'Or, en Nigeria particulièrement dans le sud et dans le Nyassaland où elle sévit avec violence.

Il existe en Rhodésie quelques foyers disséminés dans le sud.

Au Tanganyka, principalement dans le territoire du Mouanza, où trois zones d'infestation particulièrement sévère sont connues : la région du lac Victoria Nyanza, du lac Tanganyka et la région de la Rovouma et de ses affluents.

Au Kénya, l'infection est peu marquée.

Dans l'Ouganda, de graves épidémies ont été signalées qui semblent actuellement en régression.

Au Soudan anglo-égyptien, la trypanosomiase se manifeste surtout au Tamboura. Notons en outre sa présence dans la province de Mongalla, de Raga et de Yei.

Territoires Portugais.

C'est en Angola où elle sévit à l'état endémique, particulièrement à Catumbala, Dombé et Moxico. L'Ile-du-Prince débarrassée des glossines semble actuellement être indemne de maladie du sommeil.

Au Mozambique, il en existe quelques cas au nord, dans le bassin de la Rovouma et de Loudjenda.

Territoires Espagnols.

Dans l'Ile de Fernando Po, dans la Baie de Concepcion et près de San Carlo, la maladie règne ainsi que dans le bassin des rivières Outamboni, Mouni et Beni.





CHIMIOTHÉRAPIE

DE LA MALADIE DU SOMMEIL

Dans ce vaste chapitre, notre but est de relater les résultats essentiels obtenus avec les produits chimiques employés jusqu'ici dans la lutte contre la maladie du sommeil.

La classification que nous avons adoptée, consiste à aller des corps chimiques les plus simples aux corps chimiques les plus complexes. Nous nommerons les corps de la chimie minérale, puis ceux de la chimie organique. A propos de chacun, nous relaterons les principaux résultats obtenus dans le domaine expérimental et dans le domaine de la thérapeutique humaine.

A. — MÉDICAMENTS EMPLOYÉS SEULS

Chimie minérale.

Métaux et dérivés minéraux.

Mercure. — Ce fut l'un des premiers corps chimiques expérimentés. Il a été administré sous toutes ses formes : frictions, injections, liqueur de Van Swieten, pilules, etc... Certains auteurs faisaient un rapprochement assez étroit entre la syphilis et la maladie du sommeil. Cette hypothèse qui n'a d'ailleurs pas été justifiée, explique ces recherches précoces.

Les médecins coloniaux ne reconnaissaient au Hg qu'une amélioration passagère et peu accusée.

Argent. — Le nitrate d'argent, essayé pour son pouvoir antiseptique, ne tue pas le trypanosome *in vitro*. *In vivo*, les essais furent aussi décevants.

Bismuth. — L'hydroxyde et le sous-nitrate de bi se sont révélés inactifs (R. Van Saceghem).

Une amélioration passagère se produit mais aucun cas de guérison n'a été relevé.

Antimoine. — Employé presque dès le début de la chimiothérapie de la maladie du sommeil, l'antimoine s'est administré, soit sous forme métallique simple, soit sous forme de sels.

L'antimoine métallique a été essayé par H. S. Ranken. Sur 35 malades, 24 ont été améliorés. Mais ces résultats ne sont pas durables. La plupart des malades présentent des rechutes et des cas d'intoxication sont à déplorer.

L'oxyde d'antimoine, $Sb^2 O^3$, ou trixidine, administré en émulsion à 30 % dans l'huile, a fourni à Kolle, Hartoch, Rothermundt et Schumann l'occasion de noter la guérison de 70 % des souris infectées par du nagana.

Plus tard, des médecins français de l'Institut Pasteur de Brazzaville expérimentant à nouveau l'oxyde d'antimoine constatent que les résultats ne se montrent pas aussi favorables : à part le cas où la disparition des trypanosomes dans le sang périphérique a été définitive, aucune guérison n'a été constatée et les cas d'empoisonnement ne sont pas rares.

Yorke et Blachloch ont trouvé que les petits animaux, bien que plus tolérants que les grands, n'ont pas leur sang périphérique stérilisé et l'affection n'est que prolongée pour un temps assez court.

ARSENIC. — *L'acide arsénieux* est le premier arsénical employé. Dès 1904, Laveran l'a expérimenté chez les rats à la dose de 0,1 milligramme d'acide arsénieux pour 20 grammes d'animal. Donnée à une dose moindre, les résultats étaient nuls ou incomplets. Chez les ouistitis également, Brumpt et Wurtz ont démontré

l'action parasiticide à la dose de 2 mmgr. 8 par kilogramme. Mais ce traitement est malheureusement très toxique pour cet animal.

Loeffler et Ruhs, avec une dose de 6 milligrammes par kilogramme d'animal, affirmèrent avoir guéri des cobayes infectés par du typ. nagana. Ces expériences reprises par Laveran et Thiroux en France et par Harms en Allemagne ne furent pas aussi concluantes. Ce dernier affirme que l'acide arsénieux, administré per os, ne donne aucun résultat et que, donné vingt-quatre heures avant le virus, l'acide arsénieux ne protège qu'à des doses très voisines de la dose mortelle.

M. Laveran : sur trois cobayes deux sont morts intoxiqués et le troisième a eu une rechute après la deuxième injection.

Broden ayant soumis des malades à la première période, au traitement par la liqueur de Fowler à faibles doses, a vu les trypanosomes disparaître du sang périphérique.

Trisulfure d'arsenic. — Laveran et Thiroux, continuant leurs recherches sur les composés arsénicaux minéraux, ont insisté sur l'action remarquable du trisulfure d'arsenic ou orpiment.

Malgré des rechutes, ils ont réussi à guérir trois cobayes, fortement infectés.

Thiroux et Danfreville notent une amélioration de l'état général mais aucun cas de guérison bien que des doses, parfois assez fortes (2 grammes plusieurs jours de suite) aient été administrées.

En somme, de cet exposé, relatant les résultats expérimentaux obtenus avec les composés de la chimie minérale, il ressort que :

Les composés arsénicaux s'avèrent être les plus efficaces. L'emploi de l'acide arsénieux ou du trisulfure d'arsenic a permis à plusieurs auteurs de noter de très nettes améliorations et d'enregistrer des guérisons.

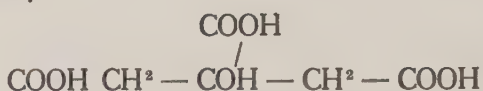
Outre les composés arsénicaux, retenons les composés d'antimoine doués d'une action trypanocide indéniable inférieure à celle des composés arsénicaux.

Chimie organique.

Les corps appartenant à la chimie organique se rangent soit dans la série grasse, soit dans la série aromatique. Nous envisagerons, dans chacune de ces catégories, les corps qui s'y rattachent.

Série grasse.

Acide citrique.



C'est un corps qui est à la fois alcool tertiaire et triacide.

Couvy l'a expérimenté sur un mouton, infecté par du gambiense. Il a obtenu une disparition des parasites, dans le sang, pour un temps plus ou moins long.

Un traitement, institué avant une période ultime, permet une survie marquée. Si l'injection a été faite à la période ultime, elle ne modifie en rien l'évolution de la maladie expérimentale. Si l'administration de ce produit est faite, avant l'apparition des trypanosomes, il retarde leur éclosion dans le sang et prolonge la vie dans des proportions assez grandes.

Moranyl.

Le moranyl ou germanine ou 205 Bayer ou 309 Fourneau ou naganol est une urée disubstituée. C'est l'acide métaminobenzoyl métamino paraméthyl benzoyl 1 naphtylamino 4, 6, 8, trisulfonate de soude.

Ce corps a été découvert à partir de l'uréide de l'acide métaminobenzoyl métaminobenzoïque. Amélioré par l'introduction d'un radical méthylé, son coefficient chimiothérapeutique $\frac{C}{T}$, aux doses usuelles, est de 1/60°.

Action du moranyl chez l'animal infecté par Trypanosoma brucei ou nagana.

Des injections de moranyl au cobaye (0,02) et, au lapin (0,025) : produisent une guérison rapide et durable de l'infection : cinq mois durant, ils restent à l'abri de l'infection. La réinfection de souris guéries est impossible à obtenir pendant une période de trois mois. Alors que chez les cobayes et les lapins, la disparition des trypanosomes dans le sang est à peu près immédiate, chez la souris, ils ne disparaissent qu'au bout de 48 heures. Chez le cheval 0,75 par 50 kilogrammes d'animal protègent durant une période de 15 à 30 jours.

Action du moranyl chez l'homme.

Chez l'homme à la dose de 50 centigrammes, la disparition des trypanosomes du sang se produirait en moyenne au bout de 14 heures. D'après Shuckmann l'homme paraît supporter de très fortes doses mais il ne semble pas agir à la période nerveuse de la maladie. Cependant on signale que si le trypanosome n'est pas tué dans le canal rachidien il est du moins affaibli. Damas, Mora, injectant 1 gramme de moranyl par voie carotidienne à un trypanosomé, à la période nerveuse, aurait noté une parfaite tolérance et une grosse amélioration de la symptomatologie méningée.

Fourneau et d'autres auteurs signalent d'intéressants cas de guérison ; chez des individus où d'autres médications, telles que l'émétique, l'atoxyl, l'arsénobenzol et le stibenyl, avaient échoué.

Voies d'introduction

Par voie veineuse, le moranyl agit mieux que per os. Il imprègne l'organisme, pendant un temps assez long, en se localisant plus particulièrement dans le sérum. Cette localisation expliquerait son action à la période sanguine et l'emploi du sérum d'individus ou d'animaux moranylés.

Avantages et inconvénients.

Malgré ses remarquables propriétés, dans la lutte contre l'infection Letonturier, Marqueissac et Jamot, Strada et Lopes, Low et Manson-Bahrr, etc... estiment cependant que le 205 Bayer n'est pas le merveilleux médicament doué d'une grande valeur curative et qu'il ne semble pas appelé à détrôner l'atoxyl ou trypoxyl.

C'est cependant un produit d'une grande valeur qui peut, dans beaucoup de cas, rendre de très grands services, surtout lorsqu'il s'agit de races de trypanosomes résistantes. Son action sur le trypanosome dans le sang périphérique est d'ailleurs remarquable. Mais les rechutes à la période nerveuse sont fréquentes. Son efficacité et les chances de guérison sont d'autant plus grandes que son emploi à la période sanguine a été institué d'une façon précoce et avant la période nerveuse.

Malgré l'apparition de symptômes albuminuriques au cours du traitement, qui disparaissent en général après un arrêt, Sicé et Mercier recommandent l'injection intraveineuse de 1 gramme de Moranyl une fois par semaine pendant huit semaines consécutives. D'autres auteurs cependant, préférèrent commencer à 0 gr. 50, augmenter la dose jusqu'à 1 gramme le lendemain, le surlendemain et six jours plus tard pour s'arrêter quinze jours après ces quatre injections.

SÉRIE AROMATIQUE

Alcaloïde. — Quinine. — L'hématozoaire de Laveran ne résistait pas à l'administration de la quinine. Il était tout naturel de penser que les trypanosomes se comporteraient de la même façon. Une nouvelle déception attendait ces expérimentateurs. Aucune amélioration n'était obtenue. Morgenroth, sur 11 souris, n'a pu en sauver qu'une seule. A titre préventif, cependant les résultats s'affirmeraient meilleurs.

Colorants.

Ils ont été très employés. Nous ne relèverons ici que les principaux d'entre eux.

Ils se classent en trois groupes : les colorants azoïques, les colorants du groupe du triphénylméthane et les colorants du groupe de l'acridine.

Ajoutons deux acides employés en chimie industrielle dans la fabrication de nombreux colorants : les acides α et β naphthylaminodisulfonés. D'après Nicolle et Mesnil, les résultats trouvés avec l'acide β sont supérieurs à ceux de l'acide α . La survie chez le rat serait de 20 jours environ pour le nagana.

Colorants azoïques.

Ils se caractérisent par le chromophore $— N = N —$ et, suivant le nombre de ces groupements on obtiendra les mono, di, tétrazoïques, etc., etc...

Les recherches entreprises sur les azoïques sont plus intéressantes par la découverte d'une urée disubstituée qu'ils ont permis de faire que par leur efficacité. C'est en effet en partant de ces azoïques que Fourneau a établi la formule de son 309.

Colorants diazoïques.

Trypanroth. — *Trypanbleu.* — Ils ont été employés, pour la première fois, par Ehrlich et Shiga. Ce sont des dérivés des couleurs d'aniline, appartenant à la série de la benzidine. D'après Tsuzuki, le trypanbleu serait plus actif que le trypanroth ; mais d'après Et. et Ed. Sergent, Foley, le trypanbleu lui-même est insuffisant et toxique.

Afridol violet. — Il est obtenu par la diazotation de la diamino diphényl-urée et copulation avec l'acide H.

Bien qu'inférieur au moranyl, il se montre plus efficace que le trypanbleu. D'après Nicolle et Mesnil, il est le seul composé de ce groupe permettant des survies moyennes de 30 jours, chez

des rats infectés par du T. Surra. D'après Ed. et Et. Sergent, Foley, la guérison expérimentale est obtenue une fois sur deux. Chez l'homme les améliorations ne sont que passagères.

Colorants dérivés du tryphénylméthane.

Vert malachite et vert brillant. — Ce sont deux colorants très voisins.

Le premier est obtenu par condensation de l'aldéhyde benzoïque sur la diéthylaniline. Le second est le dérivé tétraéthylé, correspondant au vert malachite.

D'après Mesnil et Nicolle, les résultats n'ont pas été encourageants. Ils n'ont en effet relevé aucun cas de guérison.

A côté de ces deux colorants, existe le *chlorhydrate de para-fuchsine*, qui est le paratriaminotriphénylcarbinol ou para rosaniline. Expérimenté par Ehrlich, il n'obtient que quelques résultats, sans doute meilleurs qu'avec les deux composés précédents, mais encore peu favorables.

Colorants dérivés de l'acridine.

L'acridine est une base faible, se rattachant au noyau de l'anthracène.

Le premier, Ehrlich, a reconnu les propriétés trypanocides des dérivés de l'acridine. Salmon a obtenu des cas de guérison chez des souris infectées par du gambiense. Plus tard, Van Saceghem, a reconnu à ce produit une valeur trypanocide réelle sur le gambiense. Mais cette action est inférieure à celle du trypoxyl,

COMPOSÉS ORGANOMÉTALLIQUES

Nous rangeons, sous cette rubrique, des corps de la chimie organique, comprenant, dans leur formule, une ou plusieurs molécules métalliques.

Argent. — Il a été employé sous toutes ses formes. Que l'on s'adresse au protargol, à l'argyrol, au nucléinate d'argent ou à d'autres composés, tous les auteurs n'ont enregistré que des insuccès. Témoin seulement les travaux de Plimmer, Fry et Ranker.

Mercure. — Un seul produit mérite d'être cité : c'est l'énésol. C'est un composé mixte mercurio-arsenical. Au point de vue chimique, c'est du salicylarseniate de mercure. Expérimenté par Uhlenhuth, Hubener et Worthe, les résultats sont certains, mais l'efficacité de ce médicament est négligeable, à côté de celle du tryproxyl.

Bismuth. — Le trépol ou tartrobismuthate de soude et de potassium d'après Levaditi et Nicolau se montre efficace dans certaines trypanosomiasés. *In vitro*, il est dépourvu de propriétés parasitocides. *In vivo*, Van den Branden et Van Hoof ne révèlent que des échecs à peu près complets sur les trypanosés à la période méningée. Il souligne, de plus, que leur disparition de la circulation n'est que momentanée.

Antimoine.

Nombreux sont les composés organiques antimonieux, expérimentés.

Nous verrons d'abord le composé organique le plus simple : l'émétique ou tartre stibié puis différents dérivés organostibiés plus complexes.

TARTRE STIBIÉ OU ÉMÉTIQUE. — Morgenroth et Rosenthal ont obtenu des guérisons définitives sur des souris

naganées avec 0 mmgr. 3. Donné en même temps que le virus, l'incubation est légèrement retardée.

Et. et Ed. Sargent notent des cas d'intoxication par l'émétique. Ce médicament, avantageux par son action parasiticide, agit d'autant mieux que la dose est plus élevée, mais il est parfois, aux doses toxiques, sans action sur le trypanosome. Ouzilleau, Lefrou et Ledentu déplorent le caractère peu stable de la stérilisation et son action trypanocide peu durable quoique très rapide.

A la période méningée, les réactions auraient tendance à s'accroître sous les effets de l'émétique. Si, d'après Lefrou, on doit y recourir, il y aura intérêt à ne l'employer qu'en l'associant avec le trypoxyl. Ainsi pourra-t-on l'utiliser avec profit, aussi bien dans des cas méningés que dans des cas de trypoxylorésistance (L. Martin). De cette façon, son action s'ajoute à celle du trypoxyl.

En somme, l'émétique s'avère comme un médicament très utile associé mais difficile à employer seul.

Stibényl et chloro-stibényl. — Le stibényl est le para-acétylamino phénylstibinate de sodium. Il est un peu moins efficace que le chloro-stibényl, son dérivé chloré. Ce dernier produit tout comme les tartres stibiés est un très bon trypanocide stérilisant rapidement le sang périphérique, mais dont l'action serait peu durable. Au bout d'un temps plus ou moins long, les récurrences sont assez fréquentes.

Fouadine. — C'est l'antimoine trivalent de la pyrocatechine disulfonate de Na renfermant 6,3 % d'antimoine d'après son fabricant.

Il a été employé plus particulièrement dans des cas d'arséno-résistance. Van den Branden cite des résultats remarquables, témoin un malade qui fut débarrassé de ses trypanosomes ganglionnaires et du sang périphérique en deux mois, après échec complet de la médication arsénicale.

D'après certains, la fouadine se présenterait, avec l'émétique, comme l'un des antimoniaux les plus actifs et auxquels il faudrait avoir recours, surtout associé au trypoxyl ou à la place de celui-ci dans des cas d'arséno résistance.

De tous les composés organo-métalliques, employés jusqu'à ce jour dans la chimiothérapie de la maladie du sommeil, certains n'ont apporté aucune contribution. D'autres, tels les composés organo-stibiés, sont de puissants adjuvants. Mais, il en est qui laissent bien loin derrière eux tous les autres composés organo-métalliques, ce sont les composés organo-arsenicaux.

ARSENIC

Les composés organo-arsénicaux expérimentés jusqu'à ce jour sont très nombreux. On les divise en deux groupes : les composés à un seul noyau cyclique, où l'arsenic est pentavalent et les composés à deux noyaux cycliques où l'arsenic est trivalent.

Les composés arsénicaux pentavalents ont un seul noyau où se greffe un atome d'arsenic pentavalent. Les autres ont deux noyaux cycliques, reliés entre eux, grâce à deux atomes d'arsenic trivalents, échangeant mutuellement une double liaison.

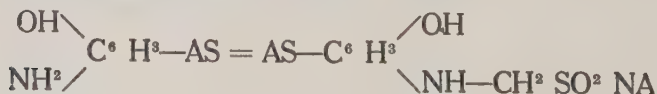
Les composés arsénicaux pentavalents, comprenant les principaux médicaments spécifiques, employés dans la lutte contre la maladie du sommeil, seront décrits en dernier.

COMPOSÉS ARSENICAUX A DEUX NOYAUX CYCLIQUES

Ce sont les arsénobenzènes. Deux groupes de produits surtout sont importants : 606 et 914 d'une part, galyl et ludyl d'autre part.

Arsénobenzol ou 606 et novarsénobenzol ou 914.

L'arsénobenzol a été le premier médicament chimique, employé parmi les composés de ce groupe. En raison des difficultés directes d'emploi et de son oxydation, il a été détrôné par le novarsénobenzol dont voici la formule :



De tous les essais, entrepris avec ces arsénobenzols sur les trypanosomés, il ressort que :

1^o A la première période de la maladie, si les parasites du sang disparaissent vite, il n'en est pas de même pour les parasites des ganglions. Même dans les cas les plus favorables, Broden, Rodhain et Corin soulignent les difficultés existantes pour guérir certains trypanosés de cette période. Vorweck et R. Lurz, après disparition des trypanosomes ganglionnaires et du sang périphérique, notent des rechutes, se produisant au bout de 15 jours à 6 mois ;

2^o A la période nerveuse, l'amélioration de la réaction méningée et des symptômes cliniques est toute transitoire. Plus ou moins rapidement, d'après Lefrou, la maladie reprend son évolution ;

3^o A un stade plus avancé de la maladie, Vorweck et R. Lurz déconseillent vivement le Novar qu'ils estiment inférieur au trypoxyl puisque des rechutes par ce médicament ont été enrayées par celui-ci.

Notons cependant avec Jojot que ce produit est préférable au trypoxyl chez des trypanosés syphilitiques ou pianiques.

Galyl et ludyl.

Le galyl est le dioxydiaminoarsénobenzène, phosphamate de sodium.

Le ludyl est le phenyl métadisulfone diarsénobenzol.

Il est difficile d'affirmer lequel de ces deux médicaments est le plus actif. Quoi qu'il en soit, ils se sont révélés peut-être supérieurs au 606 et au 914, mais inférieurs au trypoxyl.

Mouneyrat, Tanon et Dupont ont obtenu des guérisons d'emblée sur des petits animaux de laboratoires (rats, cobayes) infectés par du gambiense. Chez l'homme, ils ne notent que 50 % de succès en pratiquant 4 injections espacées de 8 jours à raison de 1 cgr. par kilo dissous dans 3 cc. de sérum carbonaté à 15 %.

La remarque faite à propos du novarsénobenzol, en ce qui concerne les trypanosés syphilitiques et pianiques, peut se répéter en tous points pour ces deux produits.

Arsénobenzène argentique.

Nous ne pouvons omettre de citer, à côté des arsénobenzols, les composés argentiques de ces produits.

Danysz les expérimenta le premier et obtint des guérisons dans des cas où la maladie fut prise à ses débuts. Plus tard, Van den Branden et Van Hoff ne trouvèrent pas à ces produits d'action trypanocide supérieure à celle des arsénobenzols des groupes précédents.

COMPOSÉS ARSENICAUX A UN SEUL NOYAU CYCLIQUE

Nous citerons les arsénophénylglycines puis les dérivés des acides phénylarséniques. Nous étudierons ensuite d'une façon plus approfondie le trypoxyl et la tryparsamide.

Arsénophénylglycine.

C'est un succédané du trypoxyl. Il est obtenu par action à chaud, du trypoxyl sur le chloracétate de sodium.

Essayé expérimentalement par Tierheilk, Mesnil et Kerandel, soit sur des chiens, soit sur des singes, soit sur des souris, ces auteurs ont noté :

Sur le chien : sur 5 chiens infectés par du trypanosome gambiense 2 morts empoisonnés et 3 rechutes au bout de un mois.

Sur le singe : 3 macaques ayant été infectés par du gambiense, 2 ont guéri avec une seule injection. Le troisième a dû recevoir une autre injection pour obtenir une guérison définitive.

Sur les souris infectées par le même parasite, des guérisons d'emblée sont constatées par Monfort.

Les essais de l'arsenophénylglycine sur la maladie humaine sont l'œuvre de Von Raven, Scherschmidt. Ce médicament donne de très nettes améliorations, mais la guérison définitive est discutable. La durée de stérilisation varie de trois à six mois, Van der Hellen a cependant constaté des rechutes ne se produisant que 35 mois après la fin du traitement.

Le pourcentage des malades améliorés n'a été que de 40 % d'après les travaux de Mac Connell. De plus, il est sans effet sur les rechutes de malades précédemment soignés par d'autres médicaments et cet insuccès serait dû à la toxicité de l'arsénophénylglycine.

Hodges estime que sa valeur thérapeutique ne se démontre qu'en présence de cas récents. Son emploi, d'après Aubert et Heckenroth, ne peut être conseillé que chez des malades en état apparent de bonne santé, se trouvant en première période de la maladie ou au début de la seconde.

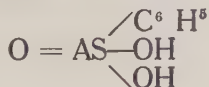
L'arsénophénylglycine ne se pose pas comme un médicament supérieur au trypoxyl. Ses effets sont assez incertains et son assez grand pouvoir stérilisant ne l'emporte pas sur sa toxicité.

Acides phénylarséniques.

Une étude chimique approfondie puis une étude expérimentale consécutive ont été faites par Fourneau, Navaro-Martin, M. et Mme Trefouel. Elles portent sur un grand nombre de dérivés de l'acide phénylarsénique.

De toutes les recherches chimiques entreprises, il ressort qu'il est impossible de prévoir l'action thérapeutique d'un corps possédant, à une position donnée, un groupement particulier OH ou NH² par exemple.

La formule de l'acide phénylarsénique est la suivante :



Le nombre des dérivés expérimentés par Fourneau est très grand. Nous n'en relèverons que quelques-uns. Ceux nous semblant être les plus intéressants pour l'étude de la chimiothérapie de la maladie du sommeil.

Nous ne faisons que citer le 249, le 251, le 255, le 256 et le 269. Ils se sont révélés peu efficaces. Nous nous arrêterons sur le stovarsol et ses dérivés.

STOVAR SOL ET SES DÉRIVÉS

Stovarsol ou 190. — Le stovarsol est l'acide oxyacétylamino-phenylarsénique ou 190.

Ce produit insoluble ne peut être utilisé que par voie buccale.

Fourneau, dans ses essais expérimentaux, montre la supériorité de ce produit sur les autres acides du même groupe. Il n'a pas observé d'accidents nerveux chez les animaux, si ce n'est avec des doses dépassant 5 à 6 fois les doses curatives.

Expérimenté plus tard par Navaro-Martin, cet auteur souligne le pouvoir trypanocide énergique de ce produit. Son coefficient thérapeutique est supérieur à celui de tous les arsenicaux connus. De plus, les rechutes sont facilement influençables par une nouvelle injection.

Plus tard, Blanchard et Lefrou, cherchant la valeur exacte de ce produit, notent qu'avec une seule dose moyenne, la stérilisation à la première période est de courte durée. Son action est nulle à la période méningée.

Le stovarsol n'est donc pas un médicament à garder dans la pratique, mais c'est le premier qui présente une action nette par la voie buccale.

Stovarsol sodique ou 189. — Le stovarsol sodique ou 189 est le sel sodique du 190. Il a une valeur curative en tous points comparable à celle du stovarsol. Il présente néanmoins l'avantage

de pouvoir être administré à la fois par voie sous-cutanée et par voie buccale.

La stérilisation sanguine, étudiée par Blanchard et Lefrou est atteinte au moyen de doses comprises entre 2 gr. 50 et 3 grammes. Mais cette stérilisation est de courte durée (1 mois en moyenne).

Acétylarsan. — Il est dû à la combinaison de stovarsol avec la diéthylamine.

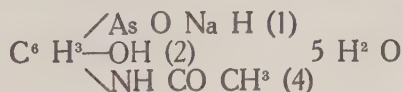
Ce médicament possède d'après Ledentu et Vauzel une action rapide sur le trypanosome hémolymphatique. C'est ainsi que 7 heures après l'injection les trypanosomes ont disparu de la circulation périphérique. Son action est malheureusement éphémère. Les rechutes sanguines sont nombreuses (17 cas sur 19) et rapides (18 à 20 jours). Sur le liquide céphalo-rachidien, son action est incertaine.

Mesnil, Van den Branden sont d'accord pour affirmer que l'acétylarsan, facile à administrer, rend au même titre que le stovarsol sodique des services dans le traitement des trypanosomiasis chroniques. Ils concluent néanmoins qu'il est inférieur au trypoxyl à la première période, inférieur aussi à la tryparsamide et à l'orsanine à la deuxième période de la maladie.

Arsacétine. — L'arsacétine est obtenu en traitant le trypoxyl par le chlorure d'acétyle. Expérimenté dès 1914 par Mouchet et Dubois, ils n'ont obtenu que des résultats incertains. Von Raven, qui a traité 35 trypanosés, a relevé 18 mois seulement après la cessation du traitement, 23 malades en assez bon état apparent.

ORSANINE SODIQUE OU 270 FOURNEAU

L'orsanine sodique est l'hydroxy 2 acétylamino 4 phénylarsinate de Na dont la formule développée correspond à :



Découvert par Fourneau, son coefficient chimiothérapeutique est de $\frac{1}{12,5}$. Il a une action remarquable sur les trypanosomiasés animales.

Expérimenté par Laigret et Blanchard, la dose efficace à employer est de 3 centigrammes par kilogramme pour les infections récentes et de 5 centigrammes par kilogramme pour les infections anciennes.

D'après Ledentu et J. Daude, son action se révélerait incertaine. Ils obtiennent néanmoins de bons résultats : onze stérilisations trois à six mois durant et une stérilisation maintenue depuis un an dans le liquide céphalo-rachidien.

Vauzel, durant trois ans, a soigné 37 malades à la période sanguine. Sur 23 qui avaient reçu un traitement suffisant, 1 seul avait rechuté. Sur les 14 autres qui avaient été insuffisamment traités (0,15), 2 avaient rechuté. A une dose convenable, la guérison serait obtenue dans 93,4 % des cas.

Quant à Sicé, il considère, le 270 Fourneau comme un puissant trypanocide supérieur au trypoxyl, dont les rechutes ne se produisent que dans 3,7 % des cas au lieu de 15,9 %.

A la période méningée, l'efficacité est moins grande, et il semble plus toxique que la tryparsamide (Van den Branden, Marqueissac et Sicé).

Sur 85 malades à la période méningée, Vauzel relève 7,9 % d'échecs. Néanmoins, le traitement de cas apparemment désespérés a produit de très bons résultats. De plus, un traitement trypoxylé, antérieurement suivi ne gêne en rien l'emploi de l'orsanine.

L'orsanine s'affirmerait donc comme un puissant trypanocide pouvant rendre de très grands services. Supérieur à la phase lymphatico sanguine à la tryparsamide mais inférieur à ce dernier à la phase méningée.

Malheureusement des vomissements alimentaires se produisent parfois. En outre, des troubles visuels commandent la suspension du traitement durant un temps plus ou moins long. Mais ces

derniers, d'après Sicé ne se produiraient pas chez des malades traités au stade lymphatico sanguin.

Cet auteur conseille de partir de la dose initiale de 15 milligrammes par kilogramme de poids corporel en augmentant de 5 milligrammes par semaine pour atteindre 35 milligrammes. Cette dose est maintenue jusqu'au chiffre de 300 milligrammes pour les malades de la première période.

Pour les malades en deuxième période, Sicé recommande d'être d'autant plus prudent que l'examen du liquide céphalo-rachidien aura montré des lésions plus accentuées. Dès que l'efficacité de l'orsanine sodique sera limitée, il conviendra de lui substituer la tryparsamide.

Tous les médicaments faisant partie de la classification des composés arsenicaux pentavalents s'avéreraient supérieurs aux composés trivalents et parmi les premiers, il en est plusieurs de valeur à peu près égale. Mais ils ne soutiennent pas la comparaison avec les corps que nous allons étudier, exception faite pour l'orsanine. Ce sont : l'atoxyl ou trypoxyl et la tryparsamide. Ils sont considérés actuellement comme les médicaments les plus efficaces dans le traitement de la maladie du sommeil.

TRYPOXYL OU ATOXYL

Découvert par Bechamp en 1863, le trypoxyl est un anilarsinate de sodium dont la formule correspond à :



Premières recherches. — La voie sous-cutanée est généralement la plus employée.

Expérimentalement, ce médicament a été étudié par Ayres Kopke dès 1906. Il n'eut pas, au début, de guérison ; mais en faisant des piqûres de 1 gramme ou 1 gr. 50 tous les huit ou dix jours pendant des mois, de notables améliorations furent

enregistrées. Dès ce moment, il a constaté que les parasites persistaient dans le liquide céphalo-rachidien.

Massiou remarque que l'action est rapide. La stérilisation débute au bout de 4 à 5 heures. Elle est complète au bout de 18 heures.

Chez l'homme, Ayres Kopke, sur 907 malades atteints de trypanosomiase, divisés en deux catégories, les uns à la période sanguine, les autres à la période méningée, montre que les premiers sont très améliorés, les autres sur 180, deux mois après la fin du traitement, semblaient rétablis : les trypanosomes avaient disparu du liquide céphalo-rachidien.

Plus tard, Ulrich, Aubert et Heckenroth publièrent les résultats de leurs recherches. Ils conclurent que les rechutes à la période sanguine apparaissaient d'autant plus rapidement que la maladie était plus ancienne.

Action stérilisante. — Avec 5 injections seulement de 75 centigrammes à 1 gramme chacune, à intervalle de cinq jours, la stérilisation est obtenue durant douze mois. Van der Hellen note 52 % de malades n'ayant pas rechuté quarante mois après la dernière injection. Von Raven, sur 80 malades, a revu quinze mois après la fin du traitement, 56 d'entre eux en bon état de santé, 7 avaient rechuté, 2 étaient aveugles et 14 étaient morts.

Le trypoxyl réalise ainsi un obstacle efficace à la dissémination de la trypanosomiase en diminuant le virus circulant et en empêchant la contamination des glossines et des moustiques ou autres insectes piqueurs capables de jouer un rôle actif dans les épidémies dites « de case ».

Il arrive souvent que les parasites disparaissent de la circulation générale après une injection de 1 cgr. 5 par kilogramme. Mais on doit renouveler cette injection dix jours plus tard pour que cette stérilisation se maintienne dans la proportion de 75 % au bout d'un an. Blanchard et Laigret ont montré que par 6 injections consécutives, à dix jours d'intervalle et à ces doses, 96 % de stérilisation étaient obtenus.

En outre cette action trypanocide du trypoxyl est beaucoup plus marquée dans les affections à trypanosoma gambiense que dans les affections à trypanosoma rhodessienne.

Doses faibles et doses fortes dans la chimiothérapie de la maladie du sommeil par le trypoxyl. — La méthode des doses faibles consiste à injecter moins de 0,01 de trypoxyl par kilogramme de poids de malade.

La méthode des doses fortes consiste à injecter de 0,015 à 0,02 de trypoxyl par kilogramme de poids de malade.

Broden et Rodhain concluent à l'insuffisance du traitement aux doses de 0,50 tous les cinq jours et à la supériorité des doses hebdomadaires de 1 gramme.

Vaucel, se basant sur une expérimentation de douze ans, relève 37,1 % de décès et des rechutes chez la plupart des malades soignés par la méthode des doses faibles.

Ouzilleau et Lefrou n'obtiennent qu'un seul cas de guérison certains avec ces doses faibles.

De ces expérimentations, il semble donc résulter que les doses faibles sont à peu près condamnées.

Quant à la méthode des doses fortes, de l'avis de ces auteurs, elle s'avère de beaucoup supérieure.

Par cette méthode en effet, Vaucel obtient 60 % de guérisons. Les rechutes sanguines, un an après, ne sont que de 11,1 %.

Blanchard et Laigret remarquent l'insuffisance de trypoxylisation à minima (2 injections) pour obtenir la stérilisation des porteurs de germes. Il recommande d'employer le trypoxyl à la dose de 1 cgr. 5 à 2 centigrammes par kilogramme de malade. Après une cure prolongée de 6 injections, espacées de six jours les unes des autres, les rechutes, au douzième mois, ne sont que de 6 % environ.

Brau, sur 1.054 malades, montre que la stérilisation des trypanosés est obtenue dans 88 % des cas en employant tous les cinq jours pendant six mois les fortes doses alors qu'il n'obtient que 68 % des stérilisations complètes avec les doses faibles. Il

conclut que les doses de 0,50 pour les adultes sont insuffisantes si on ne les renouvelle pas durant plusieurs mois à intervalles inférieurs à cinq jours.

Letonturier, Marquessac et Jamot sont encore plus affirmatifs : Plus la dose est forte, et plus la stérilisation est durable.

Si on donne plusieurs doses on a d'autant moins de chances de voir réapparaître les parasites, entre 2 injections, que celles-ci auront été plus fortes.

D'autre part, si on interrompt un traitement, suivi régulièrement, ayant amené la disparition des flagellés, leur réapparition sera d'autant plus tardive que le traitement aura été continué plus longtemps.

Cette méthode, malgré sa supériorité sur celle des doses faibles, n'empêcherait pas l'évolution des lésions nerveuses. Certains même, Van Hoof par exemple prétendent que les fortes doses favorisent leur apparition.

D'après Huot, le meilleur système de trypoxylation consisterait semble-t-il à donner des doses massives répétées hebdomadairement, tous les quinze jours, tous les mois ou tous les deux mois selon l'évolution et l'intensité de l'affection.

Blanchard et Laigret conseillent d'employer des séries de 6 injections sous-cutanées à raison de 1 cgr. 5 à 2 centigrammes par kilogramme de poids corporel. Les injections sont faites à dix jours d'intervalle sans dépasser 1 gr. 50 en cas de dose unique et 1 gr. 25 si les doses doivent être répétées.

Afin d'éviter la production d'une arséno-résistance, il est indiqué de donner, dès le début, des doses élevées de trypoxyl, quelque soit le poids du malade.

Le trypoxyl aux différentes périodes de la maladie du sommeil. — A la première période, Blanchard et Laigret obtiennent jusqu'à 94 % de stérilisation incontestables. Un an après l'application du traitement. Ce sont des cas où l'affection a été prise au début, alors que les parasites sont peu nombreux et mal adaptés. Au bout de trois ans, 40 % de ces malades n'avaient pas rechuté.

Huot nous montre dans un intéressant tableau que la mortalité est d'autant plus élevée que les malades appartiennent à une période plus avancée de la maladie.

Lefrou insiste sur l'intérêt qu'il y aurait à ne pas traiter par des doses fortes de trypoxyl les malades appartenant à la période méningée. Bien qu'une amélioration clinique simultanée à une amélioration du liquide céphalo-rachidien puisse s'ensuivre, cette amélioration n'est que transitoire, et le trypoxyl est considéré comme un poison à la fois pour les trypanosomes et pour le système nerveux.

Vauzel n'obtient à la période méningée que des améliorations fugaces et note 78 % de décès. Quant aux autres malades (22 %) la plupart, par la suite, deviennent incurables.

Le trypoxyl, d'après Ledentu, inefficace et souvent nuisible, ne devrait pas être employé à cette période.

D'après Boyé, en plus de son action stérilisante, le trypoxyl exercerait une influence heureuse sur l'état général des malades. La plupart des trypanosés, régulièrement traités, jouissant d'une santé satisfaisante pourvu qu'ils soient encore exempts de manifestations cérébrospinales. Pour les autres, la survie n'est guère modifiée.

Inconvénients du trypoxyl. — Il est recommandé de surveiller d'une façon toute spéciale les malades au sujet de la tolérance au médicament : des troubles digestifs ou surtout des troubles visuels dûs à une névrite optique peuvent se manifester. Aussi, dès que des accidents de cette nature se produisent (notamment un rétrécissement du champ visuel), y a-t-il lieu d'interrompre le traitement par le trypoxyl et les arsenicaux en général et de s'adresser au moranyl associé ou non à l'anthiomaline. Il est à remarquer que ces accidents oculaires se produisent presque toujours dans les cas où le trypoxyl est administré au cours de la deuxième période de la maladie.

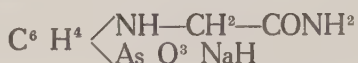
En résumé, le trypoxyl se révèle donc comme l'un des meilleurs agents thérapeutiques de la maladie du sommeil.

1^o On doit l'injecter en employant des doses fortes et d'une façon continue, les rechutes étant fréquentes avant l'apparition des symptômes nerveux.

2^o On doit le proscrire chez les malades appartenant à la période méningée.

TRYPARSAMIDE

La tryparsamide, introduite dans la lutte dans la maladie du sommeil en 1920 par Miss Pearce est un phényl glycynamide arsinate de soude.



Le coefficient chimiothérapeutique est de 1/8 pour Brow et Miss Pearce.

Pour Mesnil et Léger, il serait de 1/3.

Action stérilisante. — Son action stérilisante est très rapide sur les trypanosomes dans la circulation périphérique (Blanchard et Laigret). De plus, son pouvoir pénétrant est remarquable et il a une action générale indépendante de sa valeur parasiticide. Notons toutefois avec Lombard que l'action *in-vivo* est supérieure à l'action *in vitro*.

Expérimenté par Fourneau, Navaro-Martin, M. et Mme Tre-fouel, la tryparsamide s'est révélé beaucoup moins toxique que le trypoxyl chez l'animal et très active bien que d'après Adler, l'action sur le trypanosoma rhodesiense soit nulle.

Voies d'introduction. — Ouzilleau et Lefrou concluent que la voie sous-cutanée et intra-musculaire sont plus favorables que la voie intra-veineuse (0,04 par kilogramme), 2 grammes étant la dose limite.

Van Hoof fit connaître qu'avec des doses intraveineuses de 1 à 4 grammes, répétées en une ou plusieurs séries, en allant

jusqu'à 20 ou 50 grammes, les effets de la tryparsamide sont comparables à ceux du trypoxyl à la première période, mais elle lui est supérieure employée à une période plus avancée.

Ultérieurement, une voie nouvelle a été essayée : c'est la voie carotidienne.

Nous en parlerons d'une façon plus détaillée ultérieurement.

Le tryparsamide à la période sanguine. — Employée à la période sanguine de la maladie du sommeil par Letonturier, Marqueissac et Jamot, la disparition des parasites du sang s'effectue en moins de vingt-quatre heures et pour une période de trois à six semaines, et à la deuxième injection si on l'emploie à la dose de 0,30 par kilogramme à chaque injection.

Pour Vaucel, les rechutes sanguines offrent une proportion de 7,7 % alors que le trypoxyl offre un pourcentage de rechutes plus élevé.

Mais, cette supériorité, pour Blanchard et Laigret n'est pas telle qu'on doive l'employer à la première période à la place du trypoxyl.

Le tryparsamide à la période méningée. — Nombreux sont les témoignages relatant la supériorité de la tryparsamide à la période méningée.

Vaucel pense qu'avec ce médicament, on peut escompter la guérison des trypanosomés, qui autrefois seraient certainement morts. Le pourcentage de décès est tombé à 7,6 % au lieu de 99,21 % à la période nerveuse.

L'amélioration serait plus nette qu'avec le trypoxyl et se manifesterait par une baisse plus accentuée des modifications rachidiennes pathologiques et une action plus rapide sur les symptômes de la trypanosomiase humaine. Maniée avec prudence afin d'éviter les accidents, elle remplacerait avantageusement le trypoxyl (Blanchard et Laigret).

Employée à un stade avancé de la période nerveuse, lorsque se manifestent de profondes modifications du liquide céphalo-rachidien, concurremment à de graves symptômes cliniques,

la tryparsamide, d'après Abbatucci amène la disparition des trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien et le retour à la normale de la formule albumino-cytologique. Il note cependant d'accord avec Walravens des troubles visuels moins sévères qu'avec le trypoxyl et susceptibles par la suite de rétrocéder.

A la période terminale, 13 malades sur 18 ont eu une survie dépassant un an grâce à la tryparsamide. Les grabataires dont la mort survenait dans 4 à 12 % des cas est tombée à 3 et même 0 %.

Trypanosés chroniques et lésions importantes. — Van der Branden a obtenu 57 % des guérisons chez les *trypanosés chroniques*. Lorsque les lésions étaient *trop accentuées*, Sicé Cousin et Dutee estiment que la tryparsamide ne manifeste pas un pouvoir marqué de pénétrabilité dans les centres nerveux.

Enfin, des malades, déjà traités par des arsenicaux autres que la tryparsamide ou par des médicaments n'appartenant pas aux composés arsenicaux, ont pu d'après Chesterman être favorablement influencés.

Inconvénients de la tryparsamide. — Malheureusement, certains inconvénients sont à déplorer :

C'est ainsi que Ledentu a souvent observé des rechutes sanguines chez des malades en période nerveuse.

D'autre part Letonturier, Jamot et de Marqueissac, soignant des malades en période méningée, les ont vu présenter des troubles visuels. Ces auteurs estiment que certains de ces troubles visuels pouvaient être imputables à la tryparsamide. Blanchard et Laigret pensent que la tryparsamide attaque la cellule nerveuse préalablement lésée par des trypanosomes et déterminerait amaurose, phénomènes paralytiques et décès rapide.

Pour obvier à ces accidents oculaires, Mora et Assoreira ont imaginé de faire des injections intra-carotidiennes.

Essayée au début chez des chiens, cette méthode ne semble pas augmenter le pouvoir toxique de la tryparsamide dans des proportions plus grandes que la voie veineuse.

Employée chez l'homme, la voie carotidienne, dont la technique serait paraît-il devenue courante, s'affirme sans danger (Mora et Assoreira)? Bien plus, elle semble être le procédé de choix pour combattre les symptômes d'origine cérébrale et les troubles visuels. Ce procédé empêcherait d'avoir recours ultérieurement aux classiques injections d'hyposulfite de soude utilisé contre les troubles visuels. Ces auteurs, qui décrivent longuement l'utilisation de cette méthode, rapportent de très nombreux cas d'amaurose guéris et signalent peu d'accidents oculaires survenus au cours de l'emploi de cette méthode.

Avantages et supériorité de la tryparsamide. — La tryparsamide malgré les insuccès que nous avons relatés, s'impose lorsque l'atteinte du système nerveux est prouvée. C'est ainsi que Ledentu et Vaucel relèvent 86,5 % de succès chez des malades au début de la période méningée, 73 % de guérisons à la période méningée confirmée, 56 % lorsque les malades, outre l'atteinte méningée, présentent des signes cliniques graves et encore 23 % de succès à la période terminale. Enfin, c'est grâce à la tryparsamide que Ledentu a pu enregistrer 62,5 % de guérisons chez des malades restés sans traitement depuis neuf à vingt-quatre mois.

CONCLUSIONS

En somme, dans la première période de la maladie où les trypanosomes se rencontrent seulement dans la circulation sanguine et lymphatique, la tryparsamide a une action trypanocide moins durable que celle du trypoxyl et de l'orsanine sodique.

Par contre, dans la période méningée, la tryparsamide est le seul médicament actif ; elle amène souvent la guérison, améliore toujours l'état des malades, et produit parfois de véritables résurrections dans des cas avancés au seuil de la période grabataire.

Sous l'influence de la tryparsamide, les trypanosomes disparaissent du liquide céphalo-rachidien qui tend à revenir à sa composition normale par diminution et disparition progressive de la lymphocytose et de l'albuminose.

Aucune autre substance, d'après Van den Branden et Van Hoof, trypanocide n'est douée d'une puissance de pénétration méningée aussi grande et n'a d'effet aussi favorable sur les signes cliniques de la trypanosomiasse avancée. Cependant, qu'on emploie la tryparsamide dans la période lymphaticosanguine ou dans la période méningée, il est bon de lui associer dans l'intervalle des séries un autre trypanocide tel que l'émétique, le moranyl ou l'anthiomaline.

Les doses employées varient selon les auteurs entre 2 et 3 gr. par injection, soit environ 0 gr. 04 et 0 gr. 05 par kilogramme de poids corporel. Dans la période lymphatique, on fait des séries

de 8 à 15 injections à raison d'une par semaine avec période de repos de quinze jours à deux mois entre deux séries.

Dans la période méningée, on a préconisé (Vauzel) des injections hebdomadaires à doses rapidement progressives de 0 gr. 02 à 0 gr. 03 par kilogramme de poids de sujet, le traitement continue jusqu'au retour du liquide céphalo-rachidien à la normale.

Dans certains cas très avancés, avec atteintes profondes des centres nerveux, la tryparsamide a été employée avec succès en injections intracarotidiennes (Damas Mora, Silveira Ramos).

Si le trypoxyl et le 189 Fourneau modifient les réactions méningées, les améliorations sont de courte durée et ces médicaments sont sans action sur les troubles nerveux. Ils les aggravent bien souvent au lieu de les amender. La tryparsamide reste jusqu'à présent la seule médication effective à la période nerveuse de la maladie du sommeil.

Mais, bien que la chimiothérapie de la maladie du sommeil possède de précieux auxiliaires pour lutter contre ce fléau avec le trypoxyl, la tryparsamide, l'orsanine sodique, le moranyl et les sels antimoniaux, elle n'en reste pas moins une maladie redoutable que l'on ne peut arriver, à certains moments, à juguler entièrement. C'est pourquoi certains auteurs, surtout devant les cas d'arséno-résistance, ont pensé à associer certains médicaments trypanocides entre eux.

B. — MÉDICAMENTS ASSOCIÉS

Nous relaterons rapidement dans ce chapitre les principales associations des médicaments ayant donné quelques résultats. Notons tout de suite que par association de médicaments, nous entendons l'emploi simultané, à la même période, de deux ou plusieurs corps chimiques.

Citons pour mémoire, l'association de la tryparsamide avec le salvarsan, du tryparosane avec le salvarsan, de l'arsenophénylglycine avec le tryparosane, enfin du salvarsan avec des sels de cuivre. Ces associations n'ont pas donné de résultats supérieurs à ceux enregistrés par ces médicaments, employés seuls. Nous passons tout de suite à des associations plus intéressantes.

Trixidine et trypanroth.

Essayé par Kolle, Hartoch et Schumann, ils obtinrent quelques résultats favorables sur le trypanosoma gambiense. Mais cette association médicamenteuse s'est révélée nettement inférieure aux associations trypoxyliques.

Nombreuses sont les associations trypoxyliques. Citons celles avec le sublimé qui, expérimenté par Ulrich ne lui ont donné que de mauvais résultats dûs semble-t-il, à une trop grande toxicité du composé mercuriel.

Dans le but d'éviter les arseno-résistances la plupart des auteurs ont intercalé dans l'intervalle des injections d'autres médicaments trypanocides.

Trypoxyl et acide arsenieux.

Cette association, d'après Harms, employée suivant les procédés de Löffler et Ruhs a permis la guérison de tous les cobayes traités parfois même avec une seule dose de chacun des médicaments. Ce traitement a pu être commencé dans certains cas

d'une façon très tardive sans que le résultat se soit révélé défavorable. Des récidives elles-mêmes furent traitées avec succès.

Donnée avant le virus, cette association n'empêche pas l'infection. Elle la fait avorter quand elle est administrée au moment de la période d'incubation.

Ulrich a soumis 776 malades à cette association. Les résultats ne se sont pas montrés supérieurs à ceux que l'on obtient avec le trypoxyl employé seul.

Trypoxyl et orpiment.

Sur 14 malades, traités par Thiroux et d'Anfreville, un seul était guéri quinze mois après la cessation des injections. Deux ont rechuté quelques mois après et les 11 autres sont morts.

Trypoxyl et collargol.

Expérimenté par Von Raven, sur 6 malades, 3 seulement n'avaient pas rechuté après la dernière injection. Les résultats se sont révélés inférieurs aux résultats obtenus par l'emploi du trypoxyl seul.

Trypoxyl et arsenobenzol.

Cette méthode a permis à Blanchard et Laigret d'enregistrer de très bons résultats. Jamot la préconise et elle lui paraît être supérieure à l'association trypoxyl-émétique, l'émétique ayant une action trypanocide rapide mais peu durable. Jamot, dix mois après la cessation du traitement, enregistre 90 % de stérilisations. Le traitement consistant en une première dose massive de trypoxyl puis quinze jours, un mois ou deux mois après, on fait 2 injections de novarsénobenzol et 4 injections de trypoxyl.

Sur 30 malades à la période sanguine, dont le traitement remonte à 9 mois aucune rechute n'a été enregistrée.

Employée à la période méningée, Lefrou pense que cette association est supérieure à celle du trypoxyl avec l'émétique.

Elle permettrait de stériliser définitivement à la dose de 0,60 de médicament pour un adulte. Certains auteurs néanmoins lui préfèrent la méthode plus répandue trypoxyl-émétique qu'ils estiment au moins égale et moins coûteuse.

TRYPOXYL ÉMÉTIQUE

C'est la méthode qui a été de beaucoup la plus utilisée. Elle est devenue et reste encore actuellement la méthode classique de la thérapeutique de la maladie du sommeil.

Sicé montre des malades à la période sanguine qui sont stérilisés pendant fort longtemps, sinon guéris d'une façon définitive. Ce traitement consiste à faire 6 injections de trypoxyl à forte dose, alternant à semaine passée avec 5 injections d'émétique à des doses variant entre 0,04 et 0,10 suivant le poids. A ces doses, Van Saceghem préfère l'emploi du trypoxyl à raison de 2 centigrammes par kilogramme et l'émétique à la dose de 6 milligrammes par kilogramme. De toute façon cette méthode a permis des guérisons durables chez certains malades après deux et trois ans de contrôle (Mouchet et Dubois).

D'après Laigret et Blanchard, sur 100 malades traités, après une cure de 6 injections de trypoxyl émétique, on note, à la fin de la première année, 90 trypanosés restant en état de guérison apparente. Six ont rechuté et 4 ont évolué vers la période méningée. Au bout de la deuxième année, sur 80 malades suivis, 15,5 % ont présenté une évolution méningée et 2,6 % des rechutes accompagnées de réaction méningée. Quant à la troisième année, 33 % paraissent guéris, 18 % sont en observation, les autres sont morts ou ont échappé au contrôle médical.

Il est évident que cette méthode, surtout à la première période de la maladie, donne des résultats semblant supérieurs à ceux du trypoxyl employé seul puisque au lieu de 10 % on n'enregistre que 6 % de rechutes. Elle permet de plus de constater que

67 malades sur 100 sont considérés comme guéris trois ans après l'application du traitement. Mais à la période méningée son efficacité est très diminuée.

Pour éviter de plus les inconvénients de l'émétique qui nécessite la voie intraveineuse et donne lieu à des accidents d'intolérance, certains auteurs utilisent avec avantage l'anthiomaline (antimonio thiomalate de lithium) qui s'emploie par voie veineuse et semble mieux toléré.

Walravens, employant la méthode trypoxyl-émétique l'a complété en y ajoutant l'emploi du moranyl. Il a enregistré non seulement les résultats que fournit la méthode que nous venons de relater, mais il estime de plus que l'adjonction du moranyl produit une action des plus favorables sur les manifestations nerveuses.

Emétique et orsanine sodique.

Cette association donne des résultats tout à fait comparables à ceux obtenus par le trypoxyl et l'émétique. D'après Vaucel, la stérilisation à la période sanguine se trouve réalisée d'une façon satisfaisante mais, si l'expérimentation porte sur des malades ayant évolué à la période méningée, cette association ne donne que peu de résultats. Peut-être la terminaison fatale est-elle plus éloignée mais les réactions biologiques du liquide céphalo-rachidien ne sont que peu influencées favorablement.

Moranyl tryparsamide.

A l'encontre des médications déjà relatées qui, nous l'avons vu, agissaient mal chez les malades ayant évolué à la période méningée, cette association aurait l'avantage de favoriser le retour à la normale des manifestations pathologiques cliniques et humérales (Vaucel).

A la suite de ces diverses associations médicamenteuses, nous ne pouvons omettre de citer les résultats que des auteurs belges ont obtenus avec les DN.

Ce sont des produits qui leur ont donné d'assez bon résultats employés seuls mais qui manifestent leur supériorité en association avec des produits trypanocides classiques plus efficaces. Ils sont surtout intéressant dans les cas d'arséno-résistance.

LES DN ET LEURS ASSOCIATIONS

Les Dn sont des produits dérivés de l'oxyquinoléine.

Van Hoof relate les résultats obtenus avec le Dn 7 et le Dn 9.

Le premier est l'antimonyl bisoxyquinoléine sulfonate de diéthylamine renfermant selon le fabricant 16,7 % d'antimoine.

Le Dn 9 est l'oxyquinoléine stibiosulfonate de diéthylamine renfermant d'après le fabricant 34,38 % d'antimoine.

Il a expérimenté sur le trypanosome *pecandi* et *congolense* sur des petits animaux de laboratoire. Il nota quelques guérisons. Plus tard c'est sur l'homme que portèrent ses essais.

Le Dn 7 supérieur au Dn 9 est bien supporté et parallèlement à l'amélioration clinique, se manifeste l'amélioration de la cytologie rachidienne aux doses de 0,25 et 0,50 en ayant soin de tâter la susceptibilité.

Le Dn 12 se présente comme un produit choquant, inopérant, activant même l'évolution de l'affection.

Avec le Dn 18, Dubois, Rodhain, obtinrent des succès intéressants. C'est l'antimonyl *bis* 7 méthylène bisulfite amino-8 oxyquinoléine sulfonate sodique. Ce serait le médicament d'entretien aux périodes ultimes. Sa valeur curative dans les formes avancées est démontrée par l'amélioration cytologique du liquide céphalo-rachidien et l'amélioration clinique des individus traités.

Mais c'est surtout associé avec la moranyl ou la tryparsamide que les Dn et particulièrement les Dn 7 et Dn 18 affirment leur utilité, surtout dans les cas d'arsénorésistance.

De toutes ces associations, nous pouvons remarquer que la

plupart agiraient favorablement à la période sanguine. Certaines même, plus efficaces que les autres, amèneraient la stérilisation de nombreux cas. Ainsi, agiraient : les associations trypoxyl-émétique, trypoxyl-novarsénobenzol, émétique-270 Fourneau.

A la période nerveuse, il semblerait préférable d'utiliser des arsenicaux pentavalents, spécifiques des manifestations méningées. Le meilleur représentant en serait la tryparsamide et à un degré moindre, l'orsanine sodique. A part les associations avec ces deux arsenicaux, les autres sont à rejeter. Ainsi, on emploiera avec les plus grandes chances de stérilisation ou tout au moins d'amélioration prolongée le moranyl associé à l'un de ces composés arsenicaux.

Les Dn n'ayant pas encore démontré d'une manière assez satisfaisante leur efficacité et les expériences n'étant pas assez nombreuses, il convient cependant de souligner leur intérêt.

EXPÉRIMENTATION PERSONNELLE SUR LA CHIMIOTHÉRAPIE DE LA TRYPANOSOMIASE A GAMBIENSE

Dans ce nouveau chapitre, nous allons relater les résultats de nos propres recherches au Laboratoire de Physiologie appliquée à l'Hygiène coloniale ; le but de ces recherches a été d'étudier le mode d'action de certains composés chimiques simples et complexes dans la trypanosomiose animale produite par le gambiense.

Dans le choix de ces produits, nous avons pris en considération les poids atomiques et la parenté chimique d'éléments réputés actifs, et nous avons décidé d'expérimenter des corps s'en rapprochant. C'est ainsi que nous nous sommes adressés au bismuth, voisin de l'arsenic et de l'antimoine. De même, éliminant les métaux alcalins et alcalino terreux, nous nous sommes arrêtés aux métaux lourds, précieux et rares.

Notre choix s'est enfin fixé sur des produits spécialisés dans le traitement de la trypanosomiose dont la formule chimique renfermait des groupements considérés comme actifs : c'est ainsi que nous avons étudié la « Tséamine ».

Parallèlement à ces essais, des séries d'injections de produits déjà bien connus ont été pratiqués sur l'animal et nous ont servi

de testes pour contrôler l'efficacité des corps employés par nous.

Nos expériences ont porté sur des cobayes inoculés avec du trypanosoma gambiense dont la souche, provenant d'une mission faite par M. le Professeur Tanon était conservée au laboratoire de l'Institut de Médecine coloniale.

L'inoculation de ces cobayes par ce trypanosome, comme nous avons pu nous en assurer sur de nombreux témoins, détermine une affection qui, entre 8 et 15 jours, provoque la mort. Tous les cobayes, inoculés et traités, ont été suivis de très près : leur sang était examiné tous les jours et ils étaient pesés toutes les semaines. Mais la disparition des trypanosomes dans le sang périphérique n'est pas un critère de guérison : ce peut être même un phénomène précédant de peu la mort. On ne peut songer d'autre part à pratiquer d'une façon courante la ponction lombaire chez le cobaye. Aussi, nous sommes-nous uniquement basés sur la survie de l'animal.

Dans l'exposé de nos recherches, nous allons étudier successivement un certain nombre de corps, rangés suivant la classification chimique : chimie minérale et chimie organique.

La chimie minérale envisagera l'expérimentation de métaux lourds, de métaux précieux et d'un métal rare.

La chimie organique comprendra des corps appartenant les uns à la série grasse, les autres à la série aromatique.

CHIMIE MINÉRALE

COMPOSÉS MÉTALLIQUES

Métaux lourds.

Cette partie envisagera les résultats obtenus par l'emploi de sels de cadmium, de cobalt, de cuivre, d'étain et de fer.

Acétate de cadmium.

Technique. — L'expérimentation portant sur l'acétate de cadmium comprend des expériences faites *in vitro* et *in vivo*. Nous avons employé à cet effet une solution à 1 p. 1000 dans l'eau distillée neutre, stérile.

Recherches du pouvoir parasiticide de l'acétate de cadmium in vitro. — Une goutte de la solution cadmique est mise en contact entre lame et lamelle avec une goutte de sang de cobaye trypanosé : les parasites sont très mobiles et très nombreux.

Après l'addition de l'acétate de cadmium, il n'y a aucune modification notable sur la mobilité des parasites.

Recherches in vivo de l'action de l'acétate de cadmium sur l'évolution de la trypanosomiase chez le cobaye. — Ces recherches ont porté sur le pouvoir parasiticide de ce produit sur les trypanosomes sanguins et sur son action à la période terminale de la maladie.

1^o *Expériences à la période sanguine.* — Deux cobayes, les n^{os} 34 et 35 ont été traités comme il suit :
22/5/1933 Inoculation intrapéritonéale par la souche de trypanosoma gambiense.

- 23/5/1933 Injection à chacun des cobayes de 0 cc. 5 de la solution au millième d'acétate de cadmium.
Les examens sanguins se sont révélés négatifs.
- 24/5/1933 Injection à chacun des cobayes de 1 cc. d'acétate de cadmium.
L'examen sanguin s'est révélé négatif chez le cobaye n° 35.
Le sang du cobaye n° 34 présentait quelques rares trypanosomes.
- 25/5/1933 Les examens sanguins se sont révélés positifs dans les deux cas.
Celui du n° 35 l'était plus fortement.
- 26/5/1933 Les examens sont semblables à ceux du 25.
Le n° 34 reçoit 1 cc. d'acétate de cadmium.
- 27/5/1933 Le sang du n° 35 est fortement positif.
Mort du cobaye n° 34.
- 28/5/1933 Le sang du n° 35 est toujours fortement positif.
- 29/5/1933 Injection de 1 cc. d'acétate de cadmium au n° 35.
- 30/5/1933 Mort du cobaye n° 35.

2° *Expérience à la période terminale.* — Un cobaye n° 36 inoculé le 22 mai 1933 a présenté des trypanosomes dans le sang périphérique le 25 mai 1933, soit 3 jours après son inoculation. La quantité de trypanosomes périphériques a augmenté jusqu'au sixième jour. A ce moment, on pratique une injection de 1 cc. de la solution au millième d'acétate de cadmium. Le lendemain, la quantité de trypanosomes n'a pas diminué. Il est mort le surlendemain de l'injection, soit huit jours après l'inoculation.

CONCLUSIONS

1° L'acétate de cadmium *in vitro* n'a aucune action notable sur les trypanosoma gambiense ;

2° L'acétate de cadmium n'empêche pas l'apparition des trypanosomes dans le sang périphérique de l'animal infecté ;

3° Il ne semble ni s'opposer à leur pullulation, ni retarder l'évolution fatale.

En résumé, alors que le cobaye qui a servi de témoin a présenté une survie de 9 jours à partir de la date de l'inoculation, la survie moyenne des 3 cobayes ayant subi le traitement cadmique sous des modalités différentes, n'est que de 7 jours.

Nous savons d'autre part que les doses de cadmium injectées à ces animaux (cobaye) ne sont nullement toxiques ainsi que nous l'avons constaté sur un témoin sain recevant le même jour que les cobayes traités des injections de 2 cc. de la solution cadmique.

Tableau récapitulatif de l'expérience.

COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Dose par kgr. en acétate de cadmium	
Témoin cadmium	390 gr.		23, 24, 25 et 26 mai 1933	2 cgr.	totale
Témoin trypanosome .	370 gr.	22 mai 1933			9 jours
Première période	695 gr.	d°	23 et 24 mai	0 cgr. 2	5 jours
Première période	420 gr.	d°	23, 24, 26 et 29 mai 1933	0 cgr. 8	8 jours
Période terminale.....	540 gr.	d°	28 mai 1933	0 cgr. 2	7 jours

Chlorure de cobalt.

Technique. — Les expériences sur le chlorure de cobalt portent sur des essais effectués *in vitro* et *in vivo* avec une solution à 1 % dans l'eau distillée neutre stérilisée.

Recherches in vitro. — Une goutte de la solution de chlorure de cobalt mise en contact entre lame et lamelle avec une goutte de sang de cobaye trypanosé ne produit aucune modification notable sur la mobilité des trypanosomes.

Recherches in vivo. — 1^o *Expériences à la période sanguine.* — Un cobaye pesant 380 grammes inoculé le 8 mars 1933 a reçu, à partir du 9 mars 1933, à jour passé, un cc. de la solution de chlorure de cobalt à 1 %. La quantité de trypanosomes décelés dans le sang avait diminué le lendemain des injections, mais la réapparition des parasites se produisait quarante-huit heures après. Il reçut 8 injections entre le 9 et le 23 mars. Il est mort le 25 mars, soit 17 jours après l'inoculation.

2^o *Expériences à la période terminale.*

- 8/3/1933 Deux cobayes ont été inoculés : les n^{os} 26 et 18.
Du 8 au 17/3/1933 Après avoir présenté des parasites dans leur sang périphérique 3 jours après la date de leur inoculation, la quantité a régulièrement augmenté jusqu'au 17.
17/3/1933 On pratique ce jour-là au n^o 26 une injection de 2 cc., au n^o 18 une injection de 1 cc.
18/3/1933 Le cobaye n^o 26 était mort, sa survie avait été de 10 jours après son inoculation.
Les trypanosomes du cobaye n^o 18 avaient notablement diminué.
20/3/1933 Les parasites étaient aussi nombreux que le 17.
Une nouvelle injection de 1 cc. a été pratiquée.

21/3/1933 La quantité de trypanosomes n'avait pas diminué.
Il est mort le 22 mars 1933, soit 14 jours après son
inoculation.

Conclusion.

1° Le chlorure de cobalt *in vitro* a une très faible action sur
le gambiense ;

2° *In vivo* il semble atténuer dans de faibles proportions et
pour peu de temps la pullulation des parasites ;

3° Les injections de 2 cc. de la solution de chlorure de cobalt
semblent toxiques chez un cobaye parasité.

En résumé, alors que le cobaye témoin a présenté une survie
de 10 jours, la survie moyenne des 3 cobayes ayant subi le trai-
tement par le chlorure de cobalt sous différentes modalités a été
de 14 jours environ. D'autre part, un cobaye sain injecté avec
3 cc. de la solution du chlorure de cobalt a jour passé à 6 reprises
différentes a survécu.

Tableau récapitulatif de l'expérience.

COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Dose par kgr. en chlorure de cobalt	
Témoin cobalt	420 gr.	8 mars 1933 d°	8, 10, 12, 14, 16, 18 mars 1933	43 cgr.	totale
Témoin trypanosome .	430 gr.		9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 mars 1933	21 cgr.	10 jours
Première période	380 gr.				17 jours
Période terminale.....	330 gr.	d°	17 mars 1933	6 cgr.	10 jours
Période terminale.....	340 gr.	d°	17 et 20 mars 1933	6 cgr.	14 jours

Sulfate de cuivre.

Technique. — Les expériences du sulfate de cuivre ont porté sur des essais effectués *in vitro* et *in vivo*. La solution employée était à 1 p. 200 dans l'eau distillée neutre stérile.

Recherches in vitro. — La solution de sulfate de cuivre, mise en contact, avec une goutte de sang de cobaye trypanosé, suivant la technique habituelle, modifie les mouvements des trypanosomes. Les parasites ne frétilent plus. Leur flagelle n'oscille que lentement.

Recherches in vivo. — Un seul cobaye a été utilisé. Il a été inoculé le 28/11/1932.

3/12/1932 Il présentait de nombreux trypanosomes dans son sang périphérique. Il reçoit 2 cc. de la solution cuivrique.

5/12/1932 Il ne présentait pas de trypanosomes dans le sang. Il reçoit 2 cc. de la solution cuivrique.

6/12/1932 Le cobaye est mort. On a constaté la présence d'un escarre dans le flanc gauche correspondant au point d'injection.

Conclusion.

1° Le sulfate de cuivre paraît avoir un net pouvoir trypanocide *in vitro* ;

2° Cette action trypanocide *in vivo* semble se manifester sur les parasites du sang périphérique ;

3° La toxicité du sulfate de cuivre semble malheureusement très élevée. Ce cobaye soigné, est mort le lendemain de l'injection. De plus un cobaye sain ayant reçu des doses journalières de 3 cc. de la solution cuivrique est également mort au bout de la quatrième.

On ne peut que déplorer cette toxicité qui empêche l'utilisation de ce sel aux doses où nous l'avons employé.

En résumé, alors que le cobaye témoin est mort 10 jours après son inoculation, le cobaye traité a présenté une survie limitée à 8 jours.

Tableau récapitulatif de l'expérience.

COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Dose par kgr. en sulfate de cuivre	
Témoin cuivre	370 gr.		28 et 30 nov. 2 et 4 déc. 1932	16 cgr.	7 jours
Témoin trypanosome .	530 gr.	28 nov. 1932			10 jours
Cobaye traité	430 gr.	d ^o	3 et 5 déc. 1932	5 cgr.	8 jours

Expérience sur le chien. — Nous trouvant en présence à la fois d'un pouvoir trypanocide net *in vivo* et d'une toxicité très grande en pratiquant des injections sous-cutanées au cobaye, nous avons voulu essayer ce produit en injections intraveineuses chez le chien.

17/1/1933 Inoculation du chien par voie veineuse avec du sang de cobaye infecté par du gambiense.

Du 17 au 24/1/1933 L'apparition de trypanosomes s'étant produite 4 jours après l'inoculation, leur quantité a été augmentant jusqu'au 24.

24/1/1933 Injection de 2 cc. de sulfate de cuivre intraveineux.

26/1/1933 La quantité de trypanosomes a diminué.
Nouvelle injection de 1 cc. intraveineuse de sulfate de cuivre.

- 27/1/1933 Les trypanosomes se présentent aussi nombreux que le 24.
Nouvelle injection intraveineuse de 1 cc. de sulfate de cuivre.
- 28/1/1933 Les trypanosomes ne diminuent pas en quantité. Le chien a maigri de 1 kg. 500 en 11 jours. Il faut l'obliger à manger. Il reçoit une injection de 2 cc. de sulfate de cuivre.
- 30/1/1933 Le chien est mort. Il présentait un état de cachexie très avancée.

Conclusion.

La valeur parasiticide du sulfate de cuivre ne semble pas s'affirmer aussi grande que nous l'avions pensé de prime abord, puisque malgré 4 injections de la solution (représentant 6 cc. de sulfate de cuivre au 1/200 soit pour un chien de 9 kg. 300, 3 gr. par kg.) le nombre des trypanosomes périphériques n'a pas diminué d'une façon nette.

Formiate de cuivre.

Nous avons néanmoins voulu continuer les expériences sur le cuivre : d'une part l'action *in vitro* s'affirmait favorable. D'autre part, la toxicité par le sulfate de cuivre était grande et les injections douloureuses.

Nous avons pensé devant ces résultats à expérimenter une solution cuivrique reconnue moins toxique. A cet effet, nous avons utilisé le formiate de cuivre.

Technique. — Les expériences sur le formiate de cuivre ont été faites avec une solution titrée au 1/1.000 dans l'eau distillée neutre stérile.

Recherches in vivo. — Deux cobayes n^{os} 22 et 100 ont été soignés 7 jours après leur inoculation.

25/2/1933 Inoculation des deux cobayes.

Du 25/2 au 2/3/1933 Apparition des trypanosomes dans le sang des 2 cobayes.

2/3/1933 N^o 22 ne présente aucun parasite dans son sang.

N^o 100 en présente de nombreux.

Ils reçoivent chacun 5 cc. de formiate de cuivre au 1/1.000.

3/3/1933 Le sang du n^o 22 est toujours négatif.

Le sang n^o du 100 présente toujours de nombreux trypanosomes.

4/3/1933 Apparition de parasites dans le sang du n^o 22 (rares).

Augmentation du nombre de trypanosomes dans le sang du n^o 100.

Ils reçoivent 2 cc. de formiate de cuivre au 1/1.000.

Le nombre de parasites dans le sang périphérique du n^o 22 a augmenté jusqu'à sa mort, qui s'est produite le 8 mars 1933. Sa survie a été de 11 jours.

Quant au n^o 100, après une baisse qui s'est produite le 5 mars 1933, l'accroissement des parasites a atteint dans la suite des proportions très grandes jusqu'au jour de sa mort qui s'est produite le 10 mars 1933. Entre temps, il avait reçu une nouvelle injection de formiate de cuivre qui n'a produit aucune modification. La survie a été de 13 jours.

Conclusion.

1^o Le formiate de cuivre s'est révélé moins toxique que le sulfate de cuivre puisque un cobaye sain a pu recevoir sans présenter de phénomène d'intoxication, 25 milligrammes par kilogramme de formiate de cuivre durant dix jours ;

2° L'action parasiticide du formiate de cuivre n'est pas supérieure à celle du sulfate de cuivre.

En résumé, le cuivre est un métal qui ne semble pas doué d'un pouvoir trypanocide très remarquable. Sa toxicité sur l'animal l'emportant sur son pouvoir parasiticide.

Tableau récapitulatif de l'expérience.

COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Dose par kgr. en formiate de cuivre	
Numéro 22	630 gr.	25 février 1933	2 et 4 mars 1933	1 cgr. 1	11 jours
Numéro 100	600 gr.	d°	2, 4 et 8 mars	1 cgr. 5	13 jours

Mélange d'étain.

Technique. — Nous avons utilisé à cet effet un sel employé dans la thérapeutique courante. Ce sel : le stannoxyl, est un mélange d'oxyde d'étain et d'étain métallique.

Les expériences *in vitro* ont porté sur des essais effectués avec la solution du commerce employée pure .

Nos expériences *in vivo* ont porté sur une solution, représentant le 1/25 de la solution précédente.

Recherches in vitro. — Entre lame et lamelle, la solution d'étain mise en contact avec une goutte de sang du cobaye trypanosé ne produit pas de modification notable sur la mobilité des parasites.

Recherches in vivo. — Les essais ont été effectués sur des cobayes soignés, le troisième, le quatrième et le cinquième jour après leur inoculation.

Cobayes soignés le troisième jour :

Deux cobayes ont été inoculés le 22 février 1933. Ils ont reçu le 25 février 1933 l'un 2 cc. de stannoxyl dilué au 1/25, l'autre 5 cc. de la même solution. Leur sang contenait des parasites en petit nombre. Les trypanosomes ont progressivement augmenté en nombre jusqu'au septième jour. A ce moment on pratique une nouvelle injection de 5 cc. au premier et de 2 cc. au second.

Le lendemain, c'est-à-dire huit jours après leur inoculation, les 2 cobayes sont morts.

Cobayes soignés le quatrième jour :

Deux cobayes ont été inoculés le 25 février 1933. Leur sang s'était révélé positif. Le 1^{er} mars 1933, ils ont reçu l'un 5 cc. du mélange d'étain au 1/25, l'autre 2 cc. de ce même mélange.

Ils sont morts sept jours après leur inoculation sans que les parasites n'aient diminué en nombre dans leur sang périphérique.

Cobayes soignés le cinquième jour :

Deux cobayes ont été inoculés le 22 février 1933, alors qu'ils présentaient de nombreux parasites dans leur sang.

L'un a reçu :

le 27/2/1933 5 cc. de la solution d'étain au 1/25.

le 1^{er}/3/1933 5 cc. de la solution d'étain au 1/25.

le 4/3/1933 5 cc. de la solution d'étain au 1/25.

Il a présenté une survie de 13 jours à partir de la date de son inoculation. Les parasites n'avaient disparu du sang préphérique que le lendemain de la deuxième injection d'étain. Ils réapparaissaient le jour de la troisième injection. Il est mort le 7 mars 1933. Sa survie a donc été de 13 jours.

L'autre cobaye a reçu aux mêmes dates que le premier 2 cc. de la solution d'étain au 1/25. Sa survie, inférieure à celle du premier, a été de 10 jours.

Conclusion.

1^o Le mélange d'oxyde et d'étain métallique ne présente *in vitro* aucune action notable sur la mobilité du trypanosome gambiense ;

2^o *In vivo*, la survie moyenne des cobayes traités par le stannoxyl ne donne une survie moyenne qui n'est que de 9 jours, c'est-à-dire ne dépassant pas la durée de l'évolution de l'affection chez les cobayes non traités ;

3° La toxicité de ce produit ne semble pas avoir joué de rôle sur la mort des cobayes traités, puisque des injections quotidiennes des produits purs à la dose de 1 cc. pratiquées sur un cobaye sain a présenté une survie totale.

Tableau récapitulatif de l'expérience.

COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Dose par kgr. en étain métallique	
Témoin stannoxyl ...	430 gr.		22, 23, 24 février 1933	1 cgr. 04	totale
Témoin trypanosome .	525 gr.	22 février 1933			10 jours
Soigné 3 ^e jour	490 gr.	d ^o	25 février et 1 ^{er} mars 1933	0 cgr. 11	8 jours
Soigné 3 ^e jour	365 gr.	d ^o	d ^o	0 cgr. 15	8 jours
Soigné 4 ^e jour	430 gr.	25 février 1933	1 ^{er} mars 1933	0 cgr. 04	7 jours
Soigné 4 ^e jour	480 gr.	d ^o	d ^o	0 cgr. 08	7 jours
Soigné 5 ^e jour	495 gr.	22 février 1933	27 février, 1 ^{er} et 4 mars 1933	0 cgr. 09	10 jours
Soigné 5 ^e jour	510 gr.	d ^o	d ^o	0 cgr. 23	13 jours

Sel de fer.

Technique. — Nous avons employé dans cette expérience un produit spécialisé : l'Irol, qui contenait 2 milligrammes d'hypophosphite de fer par centimètre cube.

Les essais expérimentaux ont été pratiqués *in vitro* et *in vivo*.

Recherches in vitro. — Nous n'avons, entre lame et lamelle, obtenu aucune modification notable sur la mobilité des trypanosomes.

Recherches in vivo. — Inoculé le 19 janvier 1933, un seul cobaye a été utilisé. Il a reçu quotidiennement, cinq jours après son inoculation, 1 cc. d'irol.

Le sang périphérique, prélevé à l'oreille, nous a montré le jour de la première injection, c'est-à-dire le 24 janvier 1933, la présence des parasites en quantité assez importante. Malgré les injections, au nombre de 6, les trypanosomes ont augmenté de nombre jusqu'à la mort du cobaye : 12 jours après son inoculation.

Conclusion.

1° Le composé ferreux (irol), ne produit pas *in vitro* de modifications notables sur le trypanosome ;

2° Son action *in vivo* ne semble pas amener de survie supérieure à celle des cobayes témoins ;

3° L'irol n'a pas présenté de toxicité chez le cobaye n° 100 (2 cc. par jour durant une semaine).

Tableau récapitulatif de l'expérience.

COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Dose par kgr. en hypophosphite de fer	
Témoin irol	440 gr.	19 janvier 1933 d°	19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 janvier 1933	2 cgr. 8	totale
Témoin trypanosome .	380 gr.		24, 26, 27, 28 et 30 janv. 1933	1 cgr.	10 jours
Soigné irol	340 gr.				12 jours

Métaux précieux.

Nous nous sommes contentés d'expérimenter sur une spécialité, l'allochrysine. Nous avons volontairement laissé de côté des expériences sur les sels d'argent puisque d'autres expérimentateurs, ayant essayé comme nous l'avons relaté ultérieurement : le protargol, le nitrate d'argent, etc., n'avaient obtenu aucun résultat appréciable.

Allochrysine.

Technique. — L'allochrysine est le thiopropanol sulfonate double d'or et de sodium. Nos essais comprennent des expériences effectuées *in vitro* et *in vivo*.

Recherches in vitro. — Le contact du sang de cobaye trypanosé avec le thiopropanol sulfonate n'a produit aucune modification sur la vitalité du trypanosome.

Recherches in vivo. — Deux cobayes, mis en expérience, n'ont survécu que 7 jours. Ils avaient reçu 2 injections : la première le surlendemain de l'inoculation, la seconde cinq jours après cette inoculation.

L'un à la première injection avait reçu 1/4 cc. de la solution d'allochrysine que nous avons rendu isotonique.

L'autre avait reçu 0,50 cc. de cette même solution.

La seconde injection d'allochrysine isotonique a été de 1 cc.

Conclusion.

1^o Le thiopropanol sulfonate double d'or et de sodium ne présente aucune modification notable sur le trypanosome *in vitro* ;

2^o *In vivo* la survie n'est pas supérieure à celle des témoins ;

3^o La toxicité de l'allochrysine employée en solution isotonique par la voie sous-cutanée semble négligeable. Un animal témoin a pu recevoir à trois reprises différentes 2 cc. de cette solution et a survécu.

Tableau récapitulatif de l'expérience.

COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Dose par kgr. en Au	
Témoin allochrys. ...	425 gr.		11, 14, 16 janvier 1933	12 cgr.	totale
Témoin trypanosome .	380 gr.	9 janvier 1933			9 jours
Soigné par All.	510 gr.	d ^o	11, 14 janv. 1933,	3 cgr.	7 jours
Soigné par All.	545 gr.	d ^o	d ^o	2 cgr. 5	7 jours

Métaux rares.

Technique. — La solution que nous avons employée dans cette expérience est le lantol. C'est un médicament à base de rhodium. Les essais ont porté sur des expériences effectuées *in vitro* et *in vivo*.

Recherches in vitro. — Aucune modification appréciable ne fut remarquée sur la mobilité des trypanosomes mis en contact avec une goutte de lantol.

Recherches in vivo. — Un cobaye mis en expérience a été soigné trois jours après son inoculation. Il a reçu de trois jours en trois jours des doses croissantes de lantol : la première a été de 0,50 cc., la seconde de 1 cc., et la troisième de 2 cc.

Soigné au moment où il présentait des parasites dans son sang périphérique, ceux-ci ne semblent pas avoir été influencés par les injections.

La survie, à partir de son inoculation, n'a été que de 11 jours.

Conclusion.

1^o Le lantol ne semble pas doué d'action parasiticide *in vitro* ;

2^o Il ne paraît pas non plus retarder l'évolution de la trypanosomiase du cobaye au delà des limites de la survie des cobayes trypanosés témoins ;

3^o Un cobaye sain a pu recevoir, à jour passé, 5 injections de lantol de 2 cc. chaque sans présenter de phénomènes d'intoxication.

Tableau récapitulatif de l'expérience.

COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Doses par kgr. en rhodium	
Témoin lantol	450 gr.		10, 12, 14, 16, 18 janvier 1933	0 cgr. 2	totale
Témoin trypanosome .	530 gr.	9 janvier 1933			14 jours
Soigné lantol	435 gr.	8 janvier 1933	11, 14, 17 janvier 1933	0 cgr. 08	11 jours

CONCLUSIONS DES EXPÉRIENCES SUR LES COMPOSÉS MINÉRAUX

En résumé, de toutes ces expériences, que l'on s'adresse aux métaux lourds, aux métaux précieux ou aux métaux rares (rhodium), aucun des produits expérimentés n'est doué de propriétés curatives nettes dans les affections que détermine le trypanosome gambiense sur le cobaye.

Ayant fondé quelque espoir sur la similitude qui existait entre les poids atomiques des métaux expérimentés et des métaux agissant, nous avons constaté que le cuivre seul aurait pu avoir une propriété parasiticide intéressante. Malheureusement, sa toxicité paraît trop grande aux doses où il manifeste une certaine efficacité. Le cuivre, de ce fait, ne peut être retenu.

Quant aux autres métaux, ils ne nous paraissent pas présenter d'intérêt dans le traitement de la trypanosomiase expérimentale.

Notre but, dans ce travail, était de rechercher quel métal pouvait agir sur le trypanosome. Aucun malheureusement ne nous a donné de résultat. Bien que les expériences n'aient porté que sur des compositions chimiques simples, il ne semble pas que ces métaux, sous forme de composition organo-métallique, doivent agir de façon plus efficace sur la trypanosomiase. Témoins les expériences sur l'antimoine qui déjà, sous sa forme la plus simple, affirmait son action.

CHIMIE ORGANIQUE

Les produits employés dans notre expérimentation se rangent dans la série grasse et dans la série aromatique de la chimie organique.

Série grasse.

Nous verrons successivement un certain nombre de médicaments.

Nous exposerons les essais que nous en avons faits ainsi qu'une expérimentation comparative portant sur le moranyl. Ainsi, nous relaterons successivement les expériences portant sur l'aniodol, l'alcool à 90°, le moranyl, le stibiothiopropanol sulfonate de soude et la tséamine.

Aniodol.

Technique. — L'aniodol est une triformal glycérimé et sulfo-carbimide.

Nos essais *in vitro* ont été effectués avec une solution pure.

Nos essais *in vivo* ont été faits avec cette solution diluée au 1/10.

Expériences in vitro. — La même technique a été appliquée dans ces expériences que dans les expériences précédentes :

Une goutte de la solution pure d'aniodol est mise en contact, entre lame et lamelle, avec une goutte de sang de cobaye infecté par du trypanosome gambiense.

Les parasites sont très mobiles et très nombreux. Aucune modification notable n'a pu être enregistrée après l'addition de la goutte d'aniodol. La mobilité des parasites n'a pas variée.

Expériences in vivo. — Ces recherches ont porté sur deux cobayes infectés. Ils ont été soignés sept jours après leur inoculation, alors que leur sang présentait de nombreux trypanosomes.

L'un a reçu à trois reprises différentes, c'est-à-dire, les septième, huitième et neuvième jour après l'inoculation, une dose de 1 cc. d'aniodol dilué au 1/10, soit au total 3 cc. Il est mort 11 jours après son inoculation.

L'autre a reçu deux injections d'aniodol dilué au 1/10 les septième et huitième jours. Sa survie n'a été que de 9 jours à dater de son inoculation.

Conclusion.

1° L'aniodol *in vitro* ne semble pas doué de propriété parasiticide notable. Il ne modifie pas la mobilité des trypanosomes ;

2° *In vivo*, son action ne semble pas influencer favorablement l'évolution de la trypanosomiase du cobaye.

Enfin la toxicité de l'aniodol ne semble pas avoir joué de rôle sur la mort rapide des cobayes soignés par ce produit ; puisque un cobaye ayant reçu trois jours de suite 1 cc. de la solution pure d'aniodol a survécu.

Tableau récapitulatif de l'expérience.

COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Dose par kgr. en aniodol	
Témoin aniodol	440 gr.	19 janvier 1933 d° d°	26, 27, 28 janvier 1933	6 cc. 8	totale
Témoin trypanosome .	645 gr.		26, 27, 28 janvier 1933 26, 27 janv. 1933	0 cc. 62	12 jours
Aniodol 63	480 gr.				11 jours
Aniodol 43	475 gr.			0 cc. 42	9 jours

Alcool.

Technique. — Le but de cette expérience a été de rechercher la valeur trypanocide de l'alcool à la période sanguine. A cet effet nous avons employé de l'alcool à 90°. Ces expériences ont été pratiquées *in vitro* et *in vivo*.

Expériences in vitro. — Entre lame et lamelle, la goutte d'alcool, mise au contact du sang de cobaye infecté, a apporté une modification nette à la mobilité des parasites. Le phénomène de trypanolyse ne se produit pas immédiatement, mais on note d'abord un ralentissement du frémissement parasitaire puis l'immobilité d'un grand nombre d'entre eux. Cependant, il convient de préciser que tous les trypanosomes n'étaient pas également incommodés par l'addition d'alcool : certains ont continué à se mouvoir dans ce milieu sans que semble-t-il leur mort soit due à l'alcool.

Expérience in vivo. — Nos essais ont porté sur des lapins, inoculés par voie péritonéale avec 0 cc. 5 de sang de cobayes trypanosés et soignés par des injections veineuses pratiquées dans la veine marginale de l'oreille :

- 1° Un lapin a été soigné le lendemain de son inoculation ;
- 2° Un autre l'a été douze jours après son inoculation alors qu'il présentait une faible quantité de parasites sanguins ;
- 3° Et un dernier a été soigné quinze jours après son inoculation.

Son sang présentait de nombreux trypanosomes au moment de la première injection.

Lapin soigné le lendemain de son inoculation :

Inoculé le 27 avril 1933 par voie péritonéale.

Le 28 avril 1933 il reçoit 2 cc. d'alcool à 90° par voie veineuse.

Il ne présente de parasites dans le sang que le 9 mai 1933, c'est-à-dire treize jours après son inoculation.

11/5/1933 Il reçoit à nouveau 2 cc. d'alcool à 90° par voie veineuse. Les parasites avaient augmenté en nombre.

- 12/5/1933 L'examen sanguin s'est révélé négatif. Il l'est resté jusqu'au 15 mai 1933.
- 16/5/1933 Les trypanosomes sont peu nombreux. Il reçoit 2 cc. d'alcool à 90°. Presque instantanément une partie des parasites disparaissent du sang jusqu'au lendemain.
- Du 17 au 20/5/1933 Le nombre des parasites a augmenté de façon régulière.
- 21/5/1933 Il reçoit à nouveau 2 cc. d'alcool intraveineux.
- 22/5/1933 Les trypanosomes persistent dans le sang périphérique en nombre aussi important.
Ils augmentent encore en nombre jusqu'au 25 mai 1933, date à laquelle se produit la mort du lapin.

Sa survie a été de 29 jours depuis la date de l'inoculation.

Lapin soigné douze jours après son inoculation :

Inoculé le 27 avril 1933 par voie péritonéale, les trypanosomes apparaissent dans le sang veineux cinq jours après, soit le 1^{er} mai 1933.

Leur nombre augmente, dans de faibles proportions, jusqu'au 8 mai 1933. A cette date, soit douze jours après l'inoculation, il reçoit 2 cc. d'alcool à 90° dans la veine marginale.

Le lendemain, on constate la présence des parasites dans le sang. Ils semblent déformés et ne présentent pas les mouvements habituels de frémissement.

Le 10 mai 1933 il reçoit 4 cc. d'alcool.

Du 11 au 16 mai 1933 les examens ont été négatifs.

Nous notons cependant la présence de corps latents se déplaçant dans le milieu sanguin. Deux cobayes injectés avec le sang de ce lapin n'ont pas présenté ultérieurement de trypanosomiase.

Le 16 mai 1933, les trypanosomes ont réapparu dans le sang. Une injection de 3 cc. 5 d'alcool semble avoir provoqué jusqu'au 18 mai 1933 une disparition des parasites. A cette date et le lendemain, les parasites n'ont été décelés qu'en faible quantité.

Le 20 mai 1933 cependant, soit 23 jours après son inoculation, le lapin est mort.

Lapin soigné quinze jours après son inoculation :

Le 27 avril 1933 l'inoculation du lapin par voie péritonéale est pratiquée.

Les parasites ayant fait leur apparition le 2 mai 1933, augmentent en nombre jusqu'au 11. A ce moment une injection de 5 cc. d'alcool intraveineux est pratiquée.

La disparition des trypanosomes est constatée le 12 mai et persiste jusqu'au 16.

Le 17 mai 1933, le sang étant positif, on injecte à nouveau 5 cc. d'alcool.

Le lapin est mort le lendemain 18 mai 1933.

Sa survie a été de 21 jours.

Conclusions.

1° L'alcool à 90° *in vitro* semble modifier assez nettement la mobilité des trypanosomes ;

2° *In vivo* l'alcool retarde l'apparition des parasites dans le sang ;

3° Il ne semble pas augmenter la survie des lapins dans de grandes proportions, puisque la survie du lapin témoin est de 18 jours et que celle des lapins soignés est de 24 jours en moyenne ;

4° L'alcool, sans empêcher l'éclosion des parasites dans le sang, au cours de la maladie, semble cependant retarder et atténuer leur pullulation.

Tableau récapitulatif de l'expérience.

LAPINS	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Dose par kgr.	
Témoin trypanosome .	1 k. 500	27 avril 1933			18 jours
Soigné le lendemain .	2 k. »	d ^o	28 avril, 11, 16 et 21 mai	4 cc.	29 jours
Soigné le 12 ^e jour....	2 k. »	d ^o	8, 10 et 16 mai	5 cc.	23 jours
Soigné le 15 ^e jour....	2 k. »	d ^o	11 et 17 mai	5 cc.	21 jours

MORANYL

Technique. — Nous connaissons déjà par l'étude que nous en avons faite l'importante action trypanocide de ce médicament.

Nous basant sur les résultats connus, nous avons expérimenté le moranyl *in vivo*, dilué soit dans du sérum de cheval, soit dans du sérum artificiel. Cette expérimentation particulière qui visait la valeur de l'excipient a déjà été l'objet d'une communication à la Société de Pathologie exotique, publication que nous avons signée avec nos maîtres Tanon et P. Lassablière.

Nous laisserons de côté cette question particulière de l'excipient et nous relaterons les résultats que nous avons obtenus.

Recherches in vivo. — Ces recherches ont porté sur plusieurs lots de cobayes :

Un premier lot a été soigné trois jours après l'inoculation ;

Un deuxième lot a été soigné huit jours après l'inoculation ;

Un troisième lot a été soigné dix jours après l'inoculation.

Expérience des cobayes soignés trois jours après l'inoculation :

Nous avons utilisé 3 milligrammes de moranyl dissous soit dans du sérum de cheval, soit dans du sérum artificiel. Les cobayes soignés, ont reçu une seule injection trois jours après l'inoculation. Ils présentaient tous des trypanosomes dans leur sang le jour de l'injection, sauf le n° 37.

Cobaye n° 60. — Le lendemain de l'injection, les parasites ont disparu du sang périphérique. Ils n'ont réapparu que 11 jours après l'inoculation. Ils ont à nouveau disparu et ne sont décelés une dernière fois que trois jours avant la mort. Sa survie a été de 33 jours.

Cobaye n° 18. — Soigné de la même façon que le cobaye n° 60, dès le lendemain de l'injection les parasites, après avoir disparu du sang, ont réapparu le vingt-troisième jour et augmenté en nombre jusqu'au vingt-huitième jour après son inoculation, date à laquelle est mort le cobaye.

Cobaye n° 24. — Après avoir eu son sang périphérique stérilisé le lendemain de l'injection de moranyl, il n'a jamais plus présenté d'examen positif. Il est mort 58 jours après son inoculation.

Cobaye n° 37. — Aucun examen, antérieur ou postérieur à son injection, ne s'est révélé positif. Ce cobaye a survécu 212 jours. Sa mort s'est produite à un moment où nous le considérions comme définitivement guéri.

La survie moyenne des trois premiers cobayes est de 39 jours. Si nous considérons le dernier cobaye qui a été influencé d'une façon particulièrement favorable par le moranyl, la survie s'élève à 110 jours.

Expérience de cobayes soignés huit jours après leur inoculation.

Ces cobayes ont reçu une première injection huit jours après l'inoculation et une deuxième onze jours après. Le moranyl, utilisé aux mêmes doses que dans l'expérience précédente, était dissout soit dans du sérum de cheval, soit dans du sérum artificiel.

Cobaye n° 4. — Il présentait de nombreux parasites lors de la première injection. Ils ont disparu dès le lendemain pour réapparaître 57 jours après l'inoculation. Sa survie à partir de l'inoculation a été de 60 jours.

Cobaye n° 3. — Il a présenté les mêmes caractéristiques que le cobaye n° 4. Cependant les parasites n'ont plus réapparu dans le sang périphérique. Il est mort 49 jours après son inoculation.

Cobaye n° 56. — Soigné dans les mêmes conditions que les précédents, il a été définitivement guéri.

Cobaye n° 5. — Après l'application du traitement, aucun examen ultérieur ne s'est révélé positif. Il a également présenté une survie totale.

La survie moyenne des deux premiers cobayes est de 59 jours. Les deux autres n'ont jamais plus présenté de symptômes de trypanosomiase.

Expérience de cobayes soignés dix jours après leur inoculation.

Une seule injection de moranyl à la dose de 3 milligrammes a été pratiquée sur deux cobayes. L'un avait reçu le moranyl dissous dans du sérum de cheval, l'autre l'avait reçu dissous dans du sérum artificiel.

Cobaye n° 49. — Inoculé le 18 novembre 1932, il a été soigné le 28 novembre alors qu'il présentait de nombreux trypanosomes dans son sang périphérique. Le lendemain de l'injection, il présentait encore quelques rares trypanosomes qui, les jours suivants, ont complètement disparu. Ils n'ont réapparu que le 18 février 1933, il est mort le 21 février 1933, soit 95 jours après son inoculation.

Cobaye n° 36. — Inoculé et soigné le même jour avec la même dose de moranyl que le n° 49, les examens au lendemain de l'injection se sont révélés positifs. Par la suite, ils se sont toujours montrés négatifs. Sa survie a été de 105 jours.

La survie moyenne des cobayes soignés dix jours après leur inoculation a été de 100 jours.

Conclusion.

1° Le moranyl est le puissant trypanocide dont nous avons déjà parlé dans la première partie de cette thèse ;

2° Son action est rapide, d'autant plus rapide que le nombre des parasites, lors de l'injection est moins grand.

3° La stérilisation du sang périphérique est d'autant plus durable que le nombre d'injections est plus nombreux et que ces injections sont plus rapprochées du jour de l'inoculation.

Tableau récapitulatif de l'expérience.

COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Dose par kgr. en moromyl	
Témoin trypanosome . Cobayes soignés 3 jours après l'inoculation :	480 gr.	18 nov. 1932			12 jours
N° 60.....	810 gr.	d°	21 nov. 1932	0 cgr. 37	33 jours
N° 18.....	890 gr.	d°	d°	0 cgr. 33	28 jours
N° 24.....	350 gr.	d°	d°	0 cgr. 85	58 jours
N° 37.....	350 gr.	d°	d°	0 cgr. 85	110 jours
Témoin trypanosome . Cobayes soignés 8 jours après l'inoculation :	540 gr.	10 nov. 1932			15 jours
N° 4.....	205 gr.	d°	18 et 21 nov. 1932	2 cgr. 9	60 jours
N° 3.....	745 gr.	d°	d°	0 cgr. 8	49 jours
N° 56.....	745 gr.	d°	d°	0 cgr. 8	totale
N° 5.....	235 gr.	d°	d°	2 cgr. 5	totale
Témoin trypanosome . Cobayes soignés 10 j. après l'inoculation :	830 gr.	18 nov. 1932			10 jours
N° 49.....	375 gr.	d°	28 nov. 1932	0 cgr. 8	95 jours
N° 36.....	340 gr.	d°	d°	0 cgr. 88	105 jours

STIBIOTHIOPROPANOL SULFONATE DE SOUDE

Technique. — Ce sel d'antimoine déjà expérimenté par Lépine nous a permis d'effectuer des essais qui ont porté sur des expériences *in vitro* et *in vivo*.

Expériences in vitro. — Une goutte de la solution de stibiothiopropanol sulfonate de soude mise en contact entre lame et lamelle avec du sang de cobaye trypanosé a produit une nette modification sur la mobilité des parasites. Leurs frétilllements étaient intenses. Après l'addition du produit, ils ont progressivement diminué. Au bout de 15 minutes, certains trypanosomes étaient morts, chez d'autres le flagelle ne présentait que quelques mouvements pendulaires. Par la suite, leur nombre a diminué. Le phénomène de trypanolyse a pu être noté sur certains parasites (1).

Expériences in vivo. — Les cobayes ont été soignés cinq jours après leur inoculation, leur sang périphérique s'était révélé fortement positif. Les injections de ce produit ont été faites dissous dans du sérum de lapin ou du liquide de Ringer Loke.

Cobaye n° 26. — Le 8 juin 1933, l'inoculation a été faite. Il a présenté par la suite de nombreux trypanosomes.

Le 13 juin 1933 : injection de 0,01 de stibiothiopropanol sulfonate de soude. Les trypanosomes ne disparaissent pas du sang.

Le 15 juin 1933 : nouvelle injection de 0,01, les trypanosomes disparaissent durant trois jours du sang périphérique. Ils réparaissent et augmentent en nombre jusqu'au 23 juin 1933.

Le 23 juin 1933, une injection de 0,03 est pratiquée. Le lendemain les parasites n'avaient pas diminué en nombre. Le cobaye est mort le 26 juin 1933.

La survie a été de 18 jours.

(1) Voir le travail de Tanon et Dupont, *Bulletin et Mémoire Société Médecine des Hopitaux de Paris*. Tome XXIV, page 975, 1913.

Cobaye n° 34. — Le 8 juin 1933 : inoculation du cobaye.

Le 13 juin 1933 : injection de 0,02 de stibiothiopropanol sulfonate de soude. Les trypanosomes après l'injection ont diminué en nombre.

Le 15 juin 1933 : l'examen sanguin se révèle toujours positif. Une nouvelle injection de 0,02 dissous dans du sérum de lapin est pratiquée.

Le lendemain et les jours qui suivent, jusqu'au 21 juin 1933, les examens ont été négatifs.

Le 22 juin 1933 : une nouvelle injection de 0,02 est pratiquée. Les parasites disparaissent à nouveau mais pour une période qui ne durera que trois jours.

Leur nombre le 26 juin 1933 est très important. Une nouvelle injection de 0,02 est pratiquée. Le jour même, nous notons une diminution de leur nombre. Le 27 et le 28, la quantité de trypanosomes augmente à nouveau.

Le cobaye est mort le 29 juin 1933. Sa survie à partir de l'inoculation a été de 21 jours.

Cobaye n° 45. — Le 3 juin 1933 : le cobaye est inoculé.

Le 8 juin 1933 : les parasites apparaissent dans le sang périphérique en petite quantité. Une injection de 0,01 de stibiothiopropanol sulfonate de soude dissous dans 1 cc. de sérum de lapin est pratiquée.

Du 9 au 14 juin : aucun parasite n'a été décelé au cours des examens sanguins.

Le 14 juin 1933 : nouvelle apparition en petit nombre des trypanosomes. Nouvelle injection de 0,01 du produit.

Nouvelle disparition des flagellés le lendemain. Réapparition et augmentation de leur nombre les 16 et 17 juin 1933.

Ce dernier jour on pratique une injection de 0,02 de stibiothiopropanol sulfonate de soude : les parasites ne disparaissent pas du sang périphérique.

Le 19 juin 1933 : le nombre des parasites est très important. A nouveau, une injection de 0,02 est pratiquée.

Disparition des trypanosomes le 20. Réapparition le 21 et augmentation de leur nombre jusqu'au 27.

Le 27 juin 1933 : dernière injection de 0,03. Le cobaye meurt le lendemain.

Sa survie a été de 25 jours à partir de la date de l'inoculation.

Cobaye n° 54. — Le 3 juin : inoculation du cobaye.

Le 8 juin 1933 : aucun parasite n'est décelé dans le sang. Une injection de 0,02 de stibiothiopropanol sulfonate de soude dissous dans 1 cc. de sérum de lapin est pratiquée.

Ni le jour de la deuxième injection (14 juin 1933), ni les jours précédents, les examens n'avaient été positifs. Ce n'est que le 19 juin 1933, c'est-à-dire seize jours après l'inoculation que pour la première fois un examen s'est révélé positif.

Une nouvelle injection pratiquée à cette date semble avoir stérilisé le milieu sanguin jusqu'au 24 juin 1933.

Le 27 juin 1933 : on pratique une nouvelle injection de 0,02. Elle ne fait pas disparaître les trypanosomes, mais en diminue le nombre durant trois jours.

Le 1^{er} juillet 1933, l'examen sanguin est fortement positif. On injecte 0,02 de stibiothiopropanol sulfonate de soude. Le même jour un autre examen pratiqué n'a pas permis de déceler une diminution de leur nombre. Le cobaye est mort le 2 juillet 1933. Sa survie a été de 29 jours.

Conclusion.

1° Le stibiothiopropanol sulfonate de soude ne semble pas s'avérer comme un trypanocide aussi puissant que le moranyl ;

2° Son action est surtout durable lorsque les parasites sont moins nombreux dans le sang périphérique ;

3° Il conviendrait de faire des injections répétées avant l'apparition des trypanosomes dans le sang périphérique.

Ceux-ci ayant apparu, il est d'autant plus difficile de stériliser le sang des cobayes qu'ils sont plus nombreux au moment de l'injection ;

4° La survie des cobayes soignés est d'autant plus prolongée que la quantité de stibiothiopropanol sulfonate de soude est plus grande.

5° Le stibiothiopropanol sulfonate de soude s'affirme cependant comme un précieux auxiliaire des autres médications employées.

En effet :

Les cobayes que nous avons soignés avec ce produit ont présenté une survie moyenne de 23 jours alors que l'affection des cobayes témoins a été de 8, 9, 10 et 13 jours, soit une moyenne de survie de 10 jours ;

Tableau récapitulatif de l'expérience.

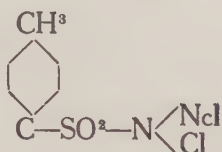
COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Dose par kgr. en stibiothio- propanol sulfonate de Na	
Cobayes trypanosés : moyenne					
N° 26.....	590 gr.	8 juin 1933	13, 15, 23 juin 1933	8 cgr. 5	10 jours 18 jours
N° 34.....	450 gr.	do	13, 15, 22, 26 juin 1933	18 cgr.	21 jours
N° 45.....	390 gr.	3 juin 1933	8, 14, 17, 19, 27 juin 1933	23 cgr.	25 jours
N° 54.....	530 gr.	do	8, 14, 19, 27 juin, ✓ 1 ^{er} juillet 1933	19 cgr.	29 jours

Série aromatique.

Trois produits ont été essayés sur le cobaye trypanosomé. Ce sont : la chloramine, la créosote et le quinby soluble et insoluble. Dans un but de comparaison également, des essais sur le tryparamide ont été effectués.

Chloramine.

Technique. — La chloramine est un sel de soude de l'acide toluène para sulfamide monochloré dont la formule est la suivante :



Des expériences *in vitro* et *in vivo* ont été effectuées sur ce produit.

Expérience in vitro. — La mobilité des trypanosomes est modifiée lorsque l'on met en contact entre lame et lamelle une goutte de ce produit avec une goutte de sang de cobaye infecté. Au bout de quelques minutes, tous les parasites sont tués.

Expériences in vivo. — Des essais de toxicité, préalablement effectués nous ont montré que un cobaye auquel nous avons administré 5 jours de suite 2 cc. de chloramine à 0,10, après avoir présenté une plaie abdominale, est mort le surlendemain de la dernière injection. Il pesait 870 grammes.

Deux cobayes ont été soignés : l'un avec 2 cc. à 0,10 par cc., l'autre avec 2 cc. à 0 cgr. 02 par cc. huit jours après leur inoculation.

Cobaye soigné avec 0,10 par cc. de chloramine :

Inoculé le 8 mars 1933, il a été soigné le 16 mars 1933, alors qu'il présentait de très nombreux parasites dans le sang. Il est mort le lendemain.

Cobaye soigné avec 0,02 par cc. de chloramine :

noculé le 8 mars 1933, il a été soigné le 16 mars 1933. Son sang s'était révélé assez fortement positif. L'injection de 2 cc. paraît avoir produit une diminution du nombre de parasites. Il est mort le surlendemain. Sa survie a été de 10 jours.

Conclusion.

La chloramine bien qu'apparaissant comme un trypanocide intéressant *in vitro*, ne semble pas devoir être retenue à cause de sa toxicité aux doses considérables où nous l'avons employée.

De plus, il ne semble pas prouvé que cette nette action parasiticide *in vitro* se reproduise *in vivo*. De toute façon, si même elle devait exister, il conviendrait de manier ce médicament d'une façon très prudente, ou bien de diminuer sa toxicité par un artifice.

Tableau récapitulatif de l'expérience.

COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Dose par kgr. en chloramine	
Témoin chloramine ..	810 gr.		3, 4, 5, 6, 7 mars 1933	123 cgr.	7 jours
Témoin trypanosome .	660 gr.	8 mars 1933			11 jours
Chloramine 0,10	365 gr.	d°	16 mars 1933	54 cgr.	9 jours
Chloramine 0,02	430 gr.	d°	d°	9 cgr.	10 jours

Créosote.

Technique. — La créosote est obtenue par distillation du goudron de hêtre. C'est un produit qui s'avère toxique comme le prouvent les expériences qui ont déjà été faites.

Nous avons néanmoins voulu l'expérimenter sur la trypanosomiase du cobaye.

Expériences in vitro. — Nous n'avons pas obtenu de notables modifications sur la mobilité des parasites lorsque la goutte de créosote a été mélangée à la goutte de sang du cobaye infecté.

Expériences in vivo. — Deux cobayes ont été utilisés dans cette expérience. Tous les deux ont été soignés quatre jours après l'inoculation alors que l'examen sanguin s'était révélé fortement positif.

Le premier cobaye, après avoir reçu 1 cc. de créosote, est mort le surlendemain de l'injection. Il a survécu 6 jours.

Le second cobaye, soigné dans les mêmes conditions, a reçu une seconde injection de 0 cc. 5 le septième jour et une troisième de 1 cc. le huitième jour.

Les trypanosomes ont régulièrement augmenté en nombre jusqu'à sa mort. Il a survécu 9 jours.

Conclusion.

In vitro l'action de la créosote ne s'est pas révélée favorable.

In vivo son action paraît inefficace. Sa toxicité, assez grande, semble avoir contribué à la mort rapide des cobayes.

Un cobaye sain ayant reçu quotidiennement 5 injections de créosote n'est cependant pas mort.

Tableau récapitulatif de l'expérience.

COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Dose par kgr. en créosote	
Témoin créosote	570 gr.		27, 28, 29, 30, 31 janvier 1933	8 cc.	totale
Témoin trypanosome .	830 gr.	31 janvier 1933			14 jours
N° 52.....	650 gr.	d°	4 février 1933	1 cc. 5	6 jours
N° 44.....	510 gr.	d°	4, 7 et 8 fév. 1933	4 cc. 9	9 jours

TRYPARSAMIDE

Technique. — Nous connaissons déjà l'action de la tryparsamide sur la maladie du sommeil.

Au même titre que le moranyl, nous l'avons employé par comparaison avec le quinby.

Bornons-nous à rappeler que son action *in vitro* est moins nette que *in vivo*.

Expériences in vivo. — Elles ont porté sur deux séries de cobaye. Les premiers ont été soignés quatre jours, les seconds cinq jours après l'inoculation.

1^o Cobayes soignés quatre jours après leur inoculation :

Deux cobayes ont reçu une seule injection quatre jours après leur inoculation.

Deux autres ont reçu 2 injections les quatrième et septième jour après leur inoculation.

Cobayes ayant reçu 1 injection. — Inoculés le 20 février 1933, ils ont été soignés avec 0,03 de tryparsamide. L'examen sanguin était faiblement positif. La stérilisation sanguine s'est produite le lendemain et a duré quatre jours. Le 3 mars on décelait à nouveau des trypanosomes dans leur sang périphérique et le nombre des parasites a augmenté jusqu'à leur mort. L'un a survécu 16 jours, l'autre 18 jours : soit une moyenne de 17 jours.

Cobayes ayant reçu 2 injections. — Inoculés le 9 janvier 1933, une première injection de 0,03 de tryparsamide a été faite le 13. Leur examen sanguin était positif. Le 16, ils ont reçu une nouvelle injection de 0,02. L'un est mort 18 jours après son inoculation, l'autre 22 jours. La stérilisation sanguine a persisté 6 jours.

La survie moyenne a été de 20 jours.

2° Cobayes soignés cinq jours après leur inoculation :

Les uns ont reçu une injection de 0,03 de tryparsamide, les autres une injection de 0,04. La tryparsamide était dissoute dans 2 cc. de sérum physiologique. Tous ces cobayes ont reçu une seule injection.

Cobayes soignés avec 0,03 de tryparsamide : a) Les uns ont été inoculés le 16 février 1933 et ont reçu l'injection de tryparsamide le 21 février. Ce sont les numéros : 47, 3, 21 et 73.

Les deux premiers présentaient de nombreux trypanosomes dans leur sang périphérique au moment de l'injection. Le lendemain, les parasites n'avaient pas disparu. Ces cobayes sont morts sans que l'on ait constaté la stérilisation sanguine : le premier 11 jours, le second 13 jours après l'inoculation.

Chez les cobayes n^{os} 21 et 73, nous avons constaté la stérilisation du sang périphérique durant une période de sept jours pour le premier et de cinq jours pour le second, soit une période moyenne de stérilisation de six jours. La réapparition des parasites s'étant produite, le n^o 21 est mort 25 jours après son inoculation, et le n^o 73, 18 jours ;

b) Le cobaye n^o 94, inoculé le 18 février 1933, présentait de nombreux trypanosomes dans le sang le 23 février. Soigné ce jour-là, la stérilisation sanguine a été constatée et a persisté pendant six jours. Il est mort 23 jours après son inoculation ;

c) Enfin le cobaye n^o 64, inoculé le 18 février 1933, soigné le 23 février, a présenté une stérilisation sanguine d'emblée et permanente. Sa survie a été totale. Nous l'avons suivi jusqu'au 23 mars 1934.

Cobayes soignés avec 0.04 de tryparsamide. — Deux cobayes inoculés le 26 janvier 1933, ont été soignés le 31. Ce sont les n^{os} 11 et 8. Le premier a présenté une stérilisation sanguine qui n'a duré que quarante-huit heures. Il a survécu 16 jours. Le second a présenté une stérilisation sanguine de 8 jours. Sa survie a été de 26 jours.

Conclusions.

1^o La stérilisation sanguine est d'autant plus durable que les doses de tryparsamide injectées ont été plus fortes. En effet :

Les cobayes qui ont reçu au total 0,03 de tryparsamide ont présenté une stérilisation qui dura 4 jours ;

Les cobayes qui ont reçu au total 0,04 de tryparsamide ont présenté une stérilisation qui dura 5 jours ;

Les cobayes qui ont reçu au total 0,05 de tryparsamide ont présenté une stérilisation qui dura 6 jours.

2^o La durée de la survie est proportionnelle à la quantité de tryparsamide injectée :

Les cobayes soignés 4 jours après l'inoculation, ayant reçu 0,03 ont présenté une survie moyenne de 17 jours ;

Les cobayes soignés 4 jours après l'inoculation, ayant reçu 0,05 ont présenté une survie moyenne de 20 jours ;

Les cobayes, soignés 5 jours après l'inoculation, ayant reçu 0,03 ont présenté une survie moyenne de 17 jours ;

Les cobayes soignés 5 jours après l'inoculation, ayant reçu 0,04 ont présenté une survie moyenne de 21 jours.

Nous avons éliminé dans ces moyennes le cas particulièrement favorable du cobaye n^o 64. Dans cette expérience en effet, en lui administrant cinq jours après son inoculation une seule injection de 0,03 de tryparsamide, il a présenté une survie totale. Nous tenons à signaler ici ce cas particulièrement intéressant ;

3^o Enfin, d'accord avec de nombreux auteurs, nous soulignons que la tryparsamide employée au moment où les parasites sont d'autant plus nombreux dans le milieu sanguin, ne produit pas de stérilisation durable.

Tableau récapitulatif de l'expérience.

COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Doses par kgr. en tryparsamide	
Témoin trypanosome .	845 gr.	20 fév. 1933			10 jours
<i>Cobayes soignés 4 jours après l'inoculation.</i>					
a) <i>Ayant reçu une injection :</i>					
N° 17.....	555 gr.	20 fév. 1933	24 fév. 1933	5 cgr. 4	18 jours
N° 19.....	530 gr.	d°	d°	5 cgr. 8	16 jours
b) <i>Ayant reçu deux injections :</i>					
N° 14.....	395 gr.	9 janvier 1933	13 et 16 janvier 1933	12 cgr. 6	18 jours
N° 34.....	370 gr.	d°	d°	12 cgr. 5	22 jours
<i>Cobayes soignés 5 jours après l'inoculation.</i>					
a) <i>Ayant reçu une seule injection de 0,03 :</i>					
N° 47.....	675 gr.	16 février 1933	21 février 1933	4 cgr. 4	11 jours
N° 3.....	775 gr.	d°	d°	3 cgr. 8	13 jours
N° 21.....	495 gr.	d°	d°	6 cgr.	25 jours
N° 73.....	585 gr.	d°	d°	5 cgr.	18 jours
N° 94.....	555 gr.	18 février 1933	23 février 1933	5 cgr. 4	23 jours
N° 64.....	570 gr.	d°	d°	5 cgr. 2	totale
b) <i>Ayant reçu une seule injection de 0,04 :</i>					
N° 11.....	425 gr.	26 janvier 1933	31 janvier 1933	9 cgr. 4	16 jours
N° 8.....	420 gr.	d°	d°	9 cgr. 5	26 jours

TSÉAMINE

La tséamine a déjà été étudiée en 1931. C'est un produit spécialisé dans la lutte contre la maladie du sommeil. Nous avons expérimenté sa valeur curative sur des ampoules n'ayant subi aucune influence physique et sur d'autres ayant séjourné plus ou moins longtemps à l'étuve.

Chimiquement, c'est l'uréide de double du para-amino-phenyl arsinat de soude et d'aminonaphtol disulfonate de diéthylamine.

Technique. — Nos essais sur la tséamine comprennent des expériences effectuées *in vitro* et *in vivo*.

Expériences in vitro. — Une goutte de tséamine mise entre lame et lamelle au contact du sang d'un cobaye trypanosé produit une grande variation sur la mobilité des trypanosomes :

Presque instantanément, les mouvements des parasites sont annihilés. Quelques-uns semblent se mouvoir au ralenti dans le liquide. Après un contact prolongé de quelques minutes, aucun trypanosome n'est doué de mouvement propre, la plupart ont disparu. Cette trypanolyse débute par le flagelle, se continue par la membrane ondulante et le corps lui-même. Ce phénomène que nous avons constaté a déjà été décrit par de nombreux auteurs au cours des expériences effectuées sur d'autres médicaments trypanocides. Nous n'y insisterons pas. Témoin seulement le travail sur le gabyl et le ludyl de mon maître le professeur Tanon.

Expériences in vivo. — Les essais *in vivo* comprennent des expériences faites sur des cobayes trypanosés, les uns soignés le lendemain, les autres trois jours, d'autres quatre jours, d'autres cinq jours et d'autres enfin dix jours après leur inoculation.

D'autre part, nous avons effectué des essais avec des ampoules de tséamine ayant séjourné à des températures différentes pendant un temps plus ou moins long, soit à l'étuve à 37° pendant quinze jours, soit à 70° pendant onze jours.

Dans tous ces essais, nous avons utilisé la tséamine diluée au 1/10 avec du liquide de Ringer Loke.

A. — Tséamine non soumise à l'action de la chaleur.

1° Cobayes soignés le lendemain de leur inoculation :

Deux cobayes ont reçu une première injection de 2 cc. de tséamine diluée au 1/10 le lendemain de leur inoculation, puis, à jour passé 3 nouvelles injections à la même dose que la première, soit en tout 4 injections représentant 8 cc. de tséamine diluée.

Cobaye n° 38. — Inoculé le 23 juin 1933. Le 24, le 26, le 28 et le 30 juin, il reçoit à chaque fois 2 cc. de tséamine au 1/10.

A aucun moment il n'a présenté de trypanosome dans son sang. Il n'a survécu que 13 jours.

L'autopsie pratiquée ne nous a révélé aucune lésion caractéristique.

Cobaye n° 35. — Inoculé à la même date que le précédent, soigné au même jour, avec la même solution de tséamine, il n'a jamais présenté de parasites dans son sang. Nous l'avons suivi jusqu'au mois d'avril 1934, soit 9 mois après la mise en expérience. Il avait augmenté de poids. Il pesait 775 grammes au lieu de 535 grammes le jour de l'inoculation.

2° Cobayes soignés par la tséamine trois jours après leur inoculation :

Deux cobayes reçoivent à quatre reprises différentes 2 cc. de tséamine diluée au 1/10. La première injection a été faite trois jours après leur inoculation.

Cobaye n° 57. — Inoculé le 23 juin 1933, soigné la première fois le 26 il reçoit le 28, le 30 juin et le 5 juillet de nouvelles injections.

Au moment de la première injection, il présentait de nombreux trypanosomes dans le sang. Le lendemain et les jours suivants, les parasites avaient disparu. Ils n'ont jamais réapparu. Il est mort 13 jours après son inoculation.

C'était un cobaye qui, comme le n° 38, pesait 300 grammes.

Cobaye n° 16. — Inoculé et soigné aux mêmes dates que le cobaye n° 57, il a reçu la première injection alors qu'il présentait des trypanosomes sanguins en moins grand nombre que le n° 57 : il pesait 900 grammes. Il a perdu 200 grammes en quinze jours et reprenait son poids primitif par la suite. Nous l'avons suivi jusqu'au 8 novembre 1933, soit cinq mois après l'expérience. Il n'a jamais présenté de trypanosomes sanguins. Son sang, injecté à deux cobayes ne leur a pas donné la trypanosomiase.

3° Cobayes soignés par la tséamine quatre jours après leur inoculation :

Un cobaye, n° 50, inoculé le 23 juin 1933, reçoit 2 cc. de tséamine diluée au 1/10 aux dates suivantes :

Le 27, le 28 et le 30 juin, le 5 et le 7 juillet, soit 5 injections dont la première a été faite quatre jours après son inoculation : soigné au moment où il présentait de nombreux trypanosomes dans le sang, ils ont disparu le lendemain et n'ont jamais réapparu.

Il pesait 360 grammes le jour de son inoculation. Nous l'avons suivi jusqu'au mois d'avril 1934. A ce moment son poids était de 700 grammes. Il a pu par la suite mettre bas deux petits, ce qui est une preuve supplémentaire que l'affection avait été définitivement enrayée.

4° Cobayes soignés par la tséamine cinq jours après leur inoculation :

Deux cobayes ont reçu à jour passé, à quatre reprises différentes, 2 cc. de tséamine diluée au 1/10, la première injection a été faite cinq jours après l'inoculation.

Cobaye n° 33. — Inoculé le 19 juin 1933, il pesait 330 grammes. Les trypanosomes apparaissent le 22 dans le sang périphérique et augmentent en nombre jusqu'au 24. A ce moment, leur nombre était très grand. On institue alors le traitement par la tséamine. Dès le lendemain les parasites avaient disparu et n'ont jamais réapparu. Les autres injections sont faites les 26, 28 et 30 juin 1933. Le cobaye meurt le 3 juillet. Il avait présenté une survie de 14 jours.

Voici la troisième fois qu'au cours de nos essais sur la tséamine un cobaye pesant moins de 350 grammes, alors que tout laissait prévoir la guérison, est mort moins de 15 jours après l'inoculation.

Cobaye n° 44. — Inoculé le 19 juin 1933, il pesait 450 grammes. Les trypanosomes sont décelés en nombre important le 23 et le 24 juin. Le 24, le 26, le 28 et le 30, on lui administre les doses habituelles de 2 cc. de tséamine diluée au 1/10. Les parasites avaient disparu le lendemain. Suivi jusqu'au mois de novembre 1933, il avait augmenté de poids (635 gr.). Aucun examen ne s'est révélé positif ultérieurement.

5° Cobayes soignés par la tséamine dix jours après leur inoculation :

Cobaye n° 81. — Inoculé le 9 janvier 1933, les trypanosomes apparaissent dans le sang le 14 et existent en nombre très important le 19. Ce jour là on pratique une injection de 1 cc. de tséamine diluée au 1/10. Les parasites disparaissent le lendemain et les examens sanguins restent négatifs jusqu'au 1^{er} février 1933, soit onze jours après l'institution du traitement.

Le cobaye n'a pas reçu d'autres injections. Il est mort le 16 février 1933. Les parasites avaient augmenté régulièrement en nombre. Sa survie, avec 1 cc. seulement de tséamine a été de 38 jours à partir de l'inoculation.

Cobaye n° 85. — Inoculé le 9 janvier 1933, soigné avec 2 cc. de tséamine diluée au 1/10 le 19 janvier 1933, les parasites disparaissent dès le lendemain de l'injection. Ils sont à nouveau

décélés dans le sang périphérique 18 jours après le traitement. Le cobaye est mort le 20 février 1933 après avoir présenté une survie de 42 jours.

Il convient de noter que cette expérience a été faite à un moment où la souche de trypanosomes était moins virulente que dans les mois qui ont suivi. C'est ainsi que lors d'une publication faite à la Société de Pathologie exotique avec mes Maîtres M. le Professeur Tanon et P. Lassablière, nous avons montré que l'exaltation de la virulence se manifestait de plus en plus, à la suite de passages répétés, puisqu'en définitive la survie a passé de 3 semaines à moins de 9 jours.

B. — Tséamine ayant subi l'action de la chaleur.

Par comparaison à l'expérience précédente, certaines ampoules ayant subi l'action de la chaleur nous ont servi à soigner des cobayes trypanosés.

Les unes ont séjourné 11 jours à 70°,

Les autres 15 jours à l'étuve à 37°.

1° *Tséamine chauffée 11 jours à 70° :*

Deux cobayes ont été soignés : l'un 3 jours, l'autre 5 jours après son inoculation.

Cobaye soigné trois jours après son inoculation. — Inoculé le 21 janvier 1933, il a reçu le 29 janvier 2 cc. de tséamine chauffée, diluée au 1/10. Les trypanosomes, en quantité modérée dans le milieu sanguin, avant le traitement, ont disparu le lendemain. Leur réapparition s'est produite le 20 février 1933. Ils ont augmenté en nombre jusqu'à sa mort le 1^{er} mars 1933. Sa survie a été, depuis son inoculation, de 34 jours.

Cobaye soigné cinq jours après son inoculation. — Son inoculation a été effectuée le 26 janvier 1933. Le 31 janvier il a reçu 2 cc. de tséamine chauffée diluée au 1/10. Il présentait de nom-

breux trypanosomes dans le sang. Les parasites ont disparu le surlendemain du 2 au 10 février et ils réapparaissent le 11 février, jusqu'à sa mort, le 27 février 1933. Sa survie a été de 32 jours depuis son inoculation.

2° Tséamine chauffée quinze jours à l'étuve à 37° :

Deux cobayes ont été soignés l'un cinq jours, l'autre sept jours après leur inoculation.

Cobaye soigné cinq jours après son inoculation. — Il a été inoculé le 13 janvier 1933. Son sang présentait un grand nombre de parasites le 18 janvier. Il reçoit 2 cc. de tséamine chauffée diluée au 1/10 par du liquide de Ringer Loke. La stérilisation sanguine obtenue le surlendemain a persisté jusqu'au 6 février. Il est mort 28 jours après son inoculation.

Cobaye soigné sept jours après son inoculation. — L'inoculation a été faite le 13 janvier 1933. Il a reçu le 20 janvier 1 cc. de tséamine diluée au 1/10. Il présentait à ce moment de nombreux parasites dans le sang qui ont disparu le surlendemain. Les examens effectués ultérieurement se sont révélés négatifs jusqu'au 30 janvier. Il est mort 26 jours après son inoculation.

Conclusion.

1° La tséamine est un produit doué d'un rare pouvoir trypanocide *in vitro* ;

2° *In vivo*, son action sur les parasites sanguins est également importante puisque, après une injection de 1 cc. de tséamine, diluée au 1/10 avec du Ringer Loke, les trypanosomes disparaissent rapidement du milieu sanguin et que des survies totales ont été constatées sur des cobayes soignés le lendemain, le troisième et le quatrième jour après leur inoculation : de plus, un cobaye, soigné le cinquième jour, a survécu 5 mois. Tous ces

cobayes avaient reçu au total 4 injections de tséamine diluée. Néanmoins, il convient de noter que, à 3 reprises différentes, de petits cobayes, pesant aux environs de 300 grammes, soignés avec les mêmes doses ne semblent pas avoir toléré le produit injecté ;

3° Des injections répétées de tséamine, à dose convenable, semblent éviter les rechutes sanguines. Elles se produisent lorsque la dose est insuffisante (1 cc. au 1/10) et d'autant plus rapidement que les injections sont plus éloignées du jour de l'inoculation. De plus, à doses égales, la stérilisation sanguine est d'autant plus durable que l'injection est plus rapprochée du jour de l'inoculation ;

4° Par contre, la tséamine est moins efficace quand elle a été soumise à l'action de la chaleur.

En effet : a) des cobayes, soignés 10 jours après leur inoculation, ayant reçu une seule injection de 1 ou 2 cc. de tséamine, diluée au 1/10, n'ayant pas subi l'action de la chaleur ont survécu 40 jours en moyenne ;

b) Alors que des cobayes, soignés 3, 5 et 7 jours après leur inoculation ayant reçu une seule injection de 1 ou 2 cc. de tséamine diluée au 1/10 ayant séjourné à la chaleur, ont survécu 30 jours en moyenne.

5° La stérilisation sanguine par la tséamine à la chaleur est moins rapide.

En effet : a) les examens sanguins, pratiqués le lendemain de l'injection à des cobayes soignés par de la tséamine non soumise à la chaleur ont toujours été négatifs ;

b) Alors que les examens sanguins pratiqués le lendemain de l'injection à des cobayes soignés par la tséamine ayant subi l'action de la chaleur ne se sont révélés négatifs que le surlendemain.

Tableau récapitulatif de l'expérience.

COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Doses par kgr. en tséamine	
Témoin trypanosome .	540 gr.	23 juin 1933			15 jours
A) Tséamine non sou- mise à l'action de la chaleur, diluée au 1/10 ^e .					
1 ^o Injectés le lendemain de l'inoculation :					
N ^o 38.....	345 gr.	23 juin 1933	24, 26, 28, 30 juin 1933	2 cgr. 76	13 jours
N ^o 95.....	535 gr.	d ^o	d ^o	1 cgr. 8	totale
2 ^o Injectés 3 jours après l'inoculation :					
N ^o 57.....	305 gr.	23 juin 1933	26, 28, 30 juin et 5 juillet 1933	3 cgr. 1	13 jours
N ^o 16.....	905 gr.	d ^o	d ^o	1 cgr. 08	totale
3 ^o Injectés 4 jours après l'inoculation :					
N ^o 50.....	360 gr.	23 juin 1933	27, 28, 30 juin et 5 et 7 juillet 1933	3 cgr. 2	totale
4 ^o Injectés 5 jours après l'inoculation :					
N ^o 33.....	330 gr.	19 juin 1933	24, 26, 28, 30 juin 1933	2 cgr. 9	14 jours
N ^o 44.....	450 gr.	d ^o	d ^o	2 cgr. 2	totale
5 ^o Injectés 10 jours après l'inoculation :					
N ^o 81.....	435 gr.	9 janvier 1933	19 janvier 1933	0 cgr. 3	38 jours
N ^o 85.....	350 gr.	d ^o	d ^o	0 cgr. 7	42 jours
B) Tséamine soumise à l'action de la chaleur diluée au 1/10 ^e .					
1 ^o 11 jours à 70 ^o					
Soigné 3 jours	440 gr.	26 janvier 1933	29 janvier 1933	0 cgr. 5	34 jours
Soigné 5 jours	380 gr.	d ^o	d ^o	0 cgr. 6	32 jours
2 ^o 15 jours à 37 ^o :					
Soigné 5 jours	430 gr.	13 janvier 1933	18 janvier 1933	0 cgr. 5	28 jours
Soigné 7 jours	350 gr.	d ^o	20 janvier 1933	0 cgr. 3	26 jours

Iodobismuthate de quinine.

Technique. — Au cours de nos recherches sur la chimiothérapie, nous avons été amenés à expérimenter les sels de bismuth. Bien des recherches antérieures ont été faites, mais cependant, nous avons voulu apporter une contribution personnelle dans l'étude que nous avons poursuivie. Nos essais ont porté sur l'iodobismuthate de quinine soluble et insoluble (quinby). Nous l'avons utilisé sous sa forme soluble pour effectuer des expériences *in vitro*.

La souche qui a servi à nos expériences était particulièrement virulente puisque les témoins ont eu une survie variant de 7 à 11 jours.

Expériences in vitro. — La goutte de iodobismuthate de quinine, mise en contact avec la goutte de sang infectée, n'a pas produit de changement notable sur la mobilité des parasites. La mobilité après un contact prolongé dans ce milieu n'avait pas diminué dans des proportions supérieures aux trypanosomes se trouvant sous la lame témoin.

Expériences in vivo.

I. — Iodobismuthate de quinine soluble.

Certains cobayes ont été soignés par des injections intramusculaires, d'autres l'ont été par des injections sous-cutanées.

1^o Cobayes soignés par injections intramusculaires :

Deux lots de cobayes ont été soumis à ces injections intramusculaires. Le premier lot a été soigné le jour de l'inoculation. Le second lot l'a été sept jours après l'inoculation.

A. — Cobayes soignés le jour de l'inoculation :

Cobaye n^o 79. — Il a été inoculé et injecté avec 0 cc. 5 le 22 déc. 1932. Les trypanosomes ont apparu le lendemain dans la circulation périphérique. Il est mort le 30 décembre.

Sa survie a été de 8 jours.

Cobaye n° 86. — Inoculé et soigné avec 0 cc. 25, le 22 décembre 1932, les parasites apparaissent dans le sang périphérique le lendemain. La survie a été de 8 jours.

B. — Cobayes soignés sept jours après leur inoculation :

Cobaye n° 78. — Inoculé le 14 décembre 1932, il a été soigné le 21 décembre avec 0 cc. 5. Le lendemain, les trypanosomes n'avaient pas disparu. Nous avons noté une diminution passagère des parasites sanguins. La survie a été de 15 jours après son inoculation.

Cobaye n° 59. — Inoculé le 14 décembre 1932, il a reçu une première injection de 0 cc. 5 sept jours après son inoculation et une deuxième de 0 cc. 25 seize jours après l'inoculation. Une diminution des trypanosomes a été notée durant quatre jours. Après la seconde injection, la diminution des parasites n'a duré que 3 jours. La survie a été de 26 jours après son inoculation.

2° Cobayes soignés par injections sous-cutanées :

Deux lots de cobayes ont également été utilisés : ceux du premier lot ont été soignés cinq jours. Ceux du second lot dix jours après leur inoculation.

A. — Cobayes soignés cinq jours après leur inoculation :

Cobaye n° 32. — Inoculé le 16 mars 1933, il a reçu :

Une première injection de 0 cc. 5 le 21 mars.

Une deuxième — 0 cc. 5 le 25 —

Une troisième — 0 cc. 25 le 28 —

Une quatrième — 0 cc. 25 le 1^{er} avril.

La stérilisation sanguine, obtenue à la deuxième injection, a persisté les jours suivants.

Le cobaye est mort le surlendemain de la quatrième injection. La survie a été de 18 jours après l'inoculation.

Cobaye n° 58. — Inoculé le 2 mars 1933, il a reçu :

Une première injection de 0 cc. 5 le 7 mars 1933.

Une deuxième — 0 cc. 5 le 11 —

Une troisième — 0 cc. 5 le 15 —

Une quatrième — 0 cc. 5 le 18 —

La stérilisation sanguine s'est produite dès le lendemain de la première injection. Le cobaye est mort le surlendemain de la dernière injection alors que son sang s'était révélé à nouveau positif. La survie a été de 18 jours après l'inoculation.

Cobaye n° 71. — Inoculé le 28 novembre 1932, il a reçu :

Une première injection de 0 cc. 25 le 3 décembre 1932.

Une deuxième — 0 cc. 25 le 5 —

Une troisième — 0 cc. 25 le 10 —

Une quatrième — 0 cc. 25 le 12 —

Une cinquième — 0 cc. 25 le 15 —

La stérilisation sanguine ne s'est présentée que lors de la première et de la quatrième injection pour une durée moyenne de cinq jours. La survie après l'inoculation a été de 32 jours.

B. — *Cobaye soigné dix jours après l'inoculation :*

Cobaye n° 65. — Inoculé le 28 novembre 1932 il a reçu :

Une première injection de 0 cc. 25 le 7 décembre.

Une deuxième — 0 cc. 25 le 9 —

Une troisième — 0 cc. 75 le 15 —

S'étant produite le lendemain de la deuxième injection, la stérilisation sanguine a persisté neuf jours.

La survie a été de 23 jours.

II. — *Iodobismuthate de quinine insoluble.*

Tous les essais entrepris sur le quinby insoluble ont été effectués par voie sous-cutanée. Nous avons soumis à ces essais un premier lot de cobayes qui a reçu 0 cc. 5 du produit, un deuxième

lot en a reçu tantôt 0 cc. 5, tantôt 0 cc. 25, un troisième lot en a reçu 0 cc. 25 et enfin un quatrième lot a reçu des injections de 1/8 de cc.

1^o *Injections de 1/2 cc. de iodobismuthate de quinine.*

Les cobayes ont été soignés 5 jours après l'inoculation.

Cobaye n° 4. — Inoculé le 8 avril 1933, il a reçu une injection de 0 cc. 5 le 3 avril. Les trypanosomes n'ont pas disparu du sang périphérique. La survie a été de 7 jours après l'inoculation.

Cobaye n° 27. — Inoculé le 16 mars 1933, il a reçu 0 cc. 5 le 21 mars. Les parasites n'ont pas disparu du sang. La survie a été de 9 jours après l'inoculation.

Cobaye n° 14. — Son inoculation a été effectuée le 2 mars 1933. L'injection de 0 cc. 5 a été faite le 7 mars. Les examens sanguins se sont révélés positifs. Il est mort 7 jours après son inoculation.

2^o *Injections de 0 cc. 25 et 0 cc. 5 d'iodobismuthate de quinine :*

Trois lots de cobayes ont été utilisés : un premier lot a été soigné 7 jours, un deuxième lot 6 jours et un troisième lot 5 jours après l'inoculation.

A. — *Injections sept jours après l'inoculation :*

Cobaye n° 34. — Inoculé le 27 mars 1933, il a reçu :

Une première injection de 0 cc. 25 le 3 avril 1933.

Une deuxième — 0 cc. 50 le 5 —

Les parasites n'ont jamais disparu du sang périphérique. La survie a été de dix jours après l'inoculation.

B. — *Injection six jours après l'inoculation :*

Cobaye n° 51. — Inoculé le 21 mars 1933, il a reçu :

Une première injection de 0 cc. 25 le 27 mars 1933.

Une deuxième — 0 cc. 25 le 29 —

Une troisième — 0 cc. 25 le 1^{er} avril 1933.

Une quatrième — 0 cc. 50 le 5 —

Les examens se sont toujours révélés positifs. La survie a été de 16 jours après l'inoculation.

Cobaye n° 17. — Inoculé le 21 mars 1933, il a reçu :

Une première injection de 0 cc. 25 le 27 mars 1933.

Une deuxième — 0 cc. 25 le 29 —

Une troisième — 0 cc. 25 le 1^{er} avril 1933.

Une quatrième — 0 cc. 50 le 5 —

Une cinquième — 0 cc. 50 le 8 —

Les parasites après avoir diminué en nombre n'ont jamais disparu complètement du sang périphérique. Il a présenté une survie de 21 jours.

Cobaye n° 19. — Inoculé le 2 mars 1933, il a reçu :

Une première injection de 0 cc. 50 le 8 mars 1933.

Une deuxième — 0 cc. 50 le 11 —

Une troisième — 0 cc. 50 le 15 —

Une quatrième — 0 cc. 50 le 18 —

Une cinquième — 0 cc. 50 le 21 —

Une sixième — 0 cc. 50 le 25 —

Une septième — 0 cc. 25 le 29 —

Une huitième — 0 cc. 25 le 1^{er} avril 1933.

Une neuvième — 0 cc. 50 le 5 —

Une dixième — 0 cc. 50 le 8 —

Ce n'est qu'au bout de 2 injections que nous avons obtenu une stérilisation sanguine de 5 jours. Les parasites ont fait leur réapparition le sixième jour et n'ont disparu à nouveau qu'au bout de la cinquième injection pour un laps de temps de dix jours.

La survie a été de 39 jours après l'inoculation.

C. — *Injections cinq jours après l'inoculation :*

Cobaye n° 89. — L'inoculation a été faite le 16 mars 1933. Il a reçu :

Une première	injection de	0 cc. 50	le 21 mars 1933.
Une deuxième	—	0 cc. 50	le 25 —
Une troisième	—	0 cc. 25	le 29 —
Une quatrième	—	0 cc. 25	le 1 ^{er} avril 1933.

Les examens au cours de ces diverses injections se sont toujours révélés positifs. Il est mort le 5 avril 1933 ayant présenté une survie de 20 jours après l'inoculation.

Cobaye n° 38. — Inoculé le 16 mars 1933, il a reçu :

Une première	injection de	0 cc. 50	le 21 mars 1933.
Une deuxième	—	0 cc. 50	le 25 —
Une troisième	—	0 cc. 25	le 29 —
Une quatrième	—	0 cc. 25	le 1 ^{er} avril 1933.
Une cinquième	—	0 cc. 50	le 5 —
Une sixième	—	0 cc. 50	le 8 —

La stérilisation sanguine n'a jamais été obtenue. La survie a été de 25 jours après l'inoculation.

Cobaye n° 63. — Inoculé le 6 février 1933, il a reçu :

Une première	injection de	0 cc. 10	le 11 février 1933.
Une deuxième	—	0 cc. 50	le 13 —
Une troisième	—	0 cc. 50	le 15 —
Une quatrième	—	0 cc. 25	le 20 —
Une cinquième	—	0 cc. 50	le 23 —
Une sixième	—	0 cc. 50	le 1 ^{er} mars 1933.
Une septième	—	0 cc. 50	le 4 —
Une huitième	—	0 cc. 50	le 8 —
Une neuvième	—	0 cc. 50	le 11 —
Une dixième	—	0 cc. 50	le 15 —
Une onzième	—	0 cc. 50	le 18 —
Une douzième	—	0 cc. 50	le 21 —
Une treizième	—	0 cc. 50	le 25 —
Une quatorzième	—	0 cc. 25	le 29 —

Une quinzième injection de 0 cc. 25 le 1^{er} avril 1933.

Une seizième — 0 cc. 25 le 5 —

La stérilisation n'a jamais été durable. Elle s'est produite entre la cinquième et la septième injection par exemple où elle a persisté sept jours, de même, entre la treizième et la quinzième injection. Le cobaye est mort le 11 avril 1933, ayant été laissé une période de six jours sans traitement. Sa survie a été de 64 jours.

3^o *Injections de 0 cc. 25 d'iodobismuthate de quinine :*

Trois séries de cobayes ont été utilisés : les uns ont été soignés quatre jours, les autres neuf jours, d'autres enfin dix jours après leur inoculation.

A. — *Injections quatre jours après l'inoculation :*

Cobaye n^o 12. — Inoculé le 3 avril 1933, il a reçu :

Une première injection de 0 cc. 25 le 7 avril 1933.

Une deuxième — 0 cc. 25 le 9 —

Une troisième — 0 cc. 25 le 15 —

Une quatrième — 0 cc. 25 le 20 —

A la suite de ces différentes injections, les trypanosomes ont diminué en nombre sans disparaître. Sa survie a été de 19 jours après l'inoculation.

B. — *Injection neuf jours après l'inoculation :*

Cobaye n^o 57. — Inoculé le 10 avril 1933, il a reçu :

Une première injection de 0 cc. 25 le 19 avril 1933.

Une deuxième — 0 cc. 25 le 22 —

La disparition totale des parasites du milieu sanguin n'a jamais été enregistrée. La survie a été de 14 jours après l'inoculation.

C. — *Injections dix jours après l'inoculation :*

Cobaye n° 50. — Inoculé le 11 avril 1933, il a reçu une seule injection de 0 cc. 25 le 21 avril. Nous n'avons pas noté de disparition des parasites du milieu sanguin. Il est mort 13 jours après son inoculation.

4° *Injections de 1/8 de cc. de iodobismuthate de quinine :*

Deux cobayes ont été soignés avec 1/8 de cc. de quinquina. L'un a été soigné six jours, l'autre deux jours après l'inoculation.

A. — *Injections six jours après l'inoculation :*

Cobaye n° 10. — Inoculé le 21 avril 1933, il a reçu :

Une première injection de 1/8 de cc. le 26 avril 1933.

Une deuxième — — le 28 —

Une troisième — — le 30 —

Une quatrième — — le 2 mai 1933.

Une cinquième — — le 4 —

Une sixième — — le 6 —

Les examens sanguins n'ont jamais été négatifs. La survie a été de 18 jours après l'inoculation.

B. — *Injections deux jours après l'inoculation :*

Cobaye n° 61. — Inoculé le 4 mai 1933, il a reçu :

Une première injection de 1/8 de cc. le 6 mai 1933.

Une deuxième — — le 8 —

Une troisième — — le 9 —

Une quatrième — — le 10 —

Une cinquième — — le 11 —

Une sixième — — le 12 —

Une septième — — le 13 —

Une huitième — — le 15 —

Une neuvième — — le 16 —

Une dixième — — le 17 —

Une onzième	injection de 1 /8 cc.	le 18 mai 1933.
Une douzième	—	le 19 —
Une treizième	—	le 20 —
Une quatorzième	—	le 22 —
Une quinzième	—	le 23 —
Une seizième	—	le 24 —
Une dix-septième	—	le 26 —
Une dix-huitième	—	le 27 —
Une dix-neuvième	—	le 29 —
Une vingtième	—	le 30 —
Une vingt et unième	—	le 31 —
Une vingt-deuxième	—	le 1 ^{er} juin 1933.
Une vingt-troisième	—	le 2 —
Une vingt-quatrième	—	le 3 —
Une vingt-cinquième	—	le 9 —
Une vingt-sixième	—	le 10 —
Une vingt-septième	—	le 13 —
Une vingt-huitième	—	le 14 —
Une vingt-neuvième	—	le 15 —
Une trentième	—	le 16 —
Une trente et unième	—	le 17 —
Une trente-deuxième	—	le 19 —
Une trente-troisième	—	le 20 —
Une trente-quatrième	—	le 21 —
Une trente-cinquième	—	le 22 —
Une trente-sixième	—	le 23 —
Une trente-septième	—	le 24 —
Une trente-huitième	—	le 26 —

Les examens sanguins n'ont été négatifs qu'au bout de la treizième injection, durant une période de sept jours. Par la suite, les examens n'étaient que faiblement positifs. Lorsque les injections ont été interrompus, nous avons noté une augmentation des parasites et nous n'avons pu par la suite réussir à négativer à nouveau le sang périphérique. Le cobaye est mort le 27 juin. Il a survécu 54 jours.

Conclusions.

Iodobismuthate de quinine soluble. — 1^o La stérilisation sanguine n'a jamais été obtenue par l'iodobismuthate de quinine soluble. Nous n'avons obtenu que des diminutions passagères du nombre des parasites dans le sang périphérique ;

2^o La survie des cobayes soignés avec ce produit cinq jours, sept jours et dix jours après l'inoculation donne une survie moyenne de 22 jours.

Iodobismuthate de quinine insoluble. — 1^o La stérilisation sanguine n'est obtenue que difficilement. Lorsqu'elle se produit, ce n'est que pour un laps de temps n'excédant jamais sept jours ;

2^o Les injections de 1/2 cc. de iodobismuthate de quinine ne donnent pas une survie supérieure à la durée de l'affection des cobayes témoins ;

3^o Les injections de 1/4 et 1/2 cc. de iodobismuthate de quinine produisent une survie moyenne de 28 jours ;

4^o Les injections de 1/4 de cc. produisent une survie moyenne dépassant de peu la survie des cobayes témoins.

5^o De ces trois méthodes il semble que les doses de 0 cc. 5, employées dans la première méthode soient trop fortes. La deuxième méthode nous paraîtrait meilleure si on en juge par les résultats obtenus à condition toutefois de débiter par des injections de 0 cc. 25. Quant à la troisième méthode, les résultats obtenus se sont avérés inférieurs. La quantité de quinby employée semblant insuffisante pour atténuer l'évolution de l'affection.

Toutes les injections faites dans ces différentes méthodes ont été pratiquées tous les trois ou quatre jours. Ou bien l'affection était trop développée et l'on ne pouvait enrayer la pullulation des parasites, ou bien le quinby que l'on était obligé d'employer à des doses trop fortes se révélait nocif pour le cobaye.

Avec la méthode de 1/8 de cc. d'iodobismuthate de quinine, les résultats que nous avons obtenus sont plus favorables.

De cette façon, en effet, à condition de commencer à un moment où l'animal n'est pas encore très infecté, on arrive à

lutter plus efficacement contre l'affection et à augmenter la tolérance de l'organisme au bismuth.

C'est ainsi qu'avec des injections presque journalières de 1/8 de cc. de iodobismuthate de quinine, nous avons obtenu une survie moyenne de 36 jours dont une survie de 54 jours chez un cobaye ayant reçu 38 injections.

Tableau récapitulatif de l'expérience de quinby soluble.

COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Doses par kgr. en quinby soluble	
Moyenne témoin	620 gr.	22 déc. 1932			9 jours
1^o Injections intramusculaire.					
A) Cobayes soignés le jour de l'inoculation :					
N ^o 79.....	725 gr.	22 déc. 1922	22 déc. 1932	4 cgr. 44	8 jours
N ^o 86.....	635 gr.	d ^o	d ^o	1 cgr. 5	6 jours
B) Cobayes soignés 7 j. après l'inoculation :					
N ^o 78.....	540 gr.	14 déc. 1932	21 déc. 1932	4 cgr. 44	15 jours
N ^o 59.....	400 gr.	d ^o	d ^o	7 cgr. 48	26 jours
2^o Injections sous-cutanées.					
A) Cobayes soignés 5 j. après l'inoculation :					
N ^o 32.....	500 gr.	16 mars 1933	21, 25, 28 mars et 1 ^{er} avril 1933	12 cgr.	18 jours
N ^o 58.....	500 gr.	2 mars 1933	7, 11, 15, 18 mars 1933	16 cgr.	18 jours
N ^o 71.....	400 gr.	28 nov. 1932	3, 5, 10, 12, 15 déc. 1932	17 cgr. 2	32 jours
B) Cobaye soigné 10 jours après l'inoculation :					
N ^o 65.....	300 gr.	28 nov. 1932	7, 9, 15 déc. 1932	16 cgr. 4	23 jours

Tableau récapitulatif de l'expérience de quinby insoluble.

COBAYES	POIDS	INOCULATION	INJECTIONS		SURVIE
			Dates	Doses par kgr. en quinby insoluble et par jour	
Témoin trypanosome .	530 gr.	8 avril 1933			8 jours
1 ^o <i>Injections de 1/2 cc. :</i>					
N ^o 4.....	760 gr.	8 avril 1933	13 avril 1933	3 cgr. 7	7 jours
N ^o 27.....	445 gr.	16 mars 1933	21 mars 1933	2 cgr. 5	9 jours
N ^o 14.....	430 gr.	2 mars 1933	7 mars 1933	5 cgr. 7	7 jours
2 ^o <i>Injections de 1/4 et 1/2 cc. :</i>					
N ^o 34.....	590 gr.	27 mars 1933	3 et 5 avril 1933	4 cgr. 2	10 jours
N ^o 51.....	485 gr.	21 mars 1933	27, 29 mars 1 ^{er} et 5 avr. 1933	2 cgr. 5	16 jours
N ^o 17.....	600 gr.	21 mars 1933	27, 29 mars, 1 ^{er} , 5 et 8 avril 1933	1 cgr. 9	21 jours
N ^o 19.....	500 gr.	2 mars 1933	8, 11, 15, 18, 21, 25, 29 mars, et 1 ^{er} et 8 avril	2 cgr. 7	39 jours
N ^o 89.....	560 gr.	16 mars 1933	21, 25, 29 mars, 1 ^{er} avril 1933	1 cgr. 6	20 jours
N ^o 38.....	400 gr.	16 mars 1933	21, 25, 29 mars, 1 ^{er} , 5, 8 avril	3 cgr. 1	25 jours
N ^o 63.....	390 gr.	6 février 1933	du 11 février au 5 avril 1933	2 cgr. 5	64 jours
3 ^o <i>Injections de 1/4 cc. :</i>					
N ^o 12.....	330 gr.	3 avril 1933	7, 9, 15, 20 avril 1933	1 cgr.	19 jours
N ^o 57.....	300 gr.	10 avril 1933	19, 22 avril	3 cgr. 2	14 jours
N ^o 50.....	600 gr.	11 avril 1933	21 avril 1933	1 cgr. 4	13 jours
4 ^o <i>Injections de 1/8 cc. :</i>					
N ^o 10.....	390 gr.	21 avril 1933	26, 28, 30 avril, 2, 4 et 6 mai	1 cgr. 7	18 jours
N ^o 61.....	440 gr.	4 mai 1933	21 injections en mai, 27 en juin	2 cgr.	54 jours

Poussant plus loin notre travail, nous avons fait des moyennes en classant les cobayes suivant la quantité de quinby administrée par jour et par kilo. En outre, nous avons compté le nombre de jours de survie à partir de l'institution du traitement.

**Cobayes traités
par l'iodobismuthate de quinine insoluble.**

Tableau n° I. — *Cobayes ayant reçu
1 cgr. 4 à 1 cgr. 7 de quinby par jour et par kilogramme.*

COBAYES	PRÉCOCITÉ du traitement	DOSES d'attaque	NOMBRE TOTAL de cc. par kgr. d'animal	NOMBRE DE JOURS de survie après traitement
N° 89...	5 jours après l'inoculat.	0,50	2,60	15 jours
N° 50...	10 jours après l'inoculat.	0,25	0,41	3 jours
N° 10...	6 jours après l'inoculat.	0,20	0,83	10 jours

Tableau n° II. — *Cobayes ayant reçu
1 cgr. 9 à 2 cgr. de quinby par jour et par kilogramme.*

COBAYES	PRÉCOCITÉ du traitement	DOSES d'attaque	NOMBRE TOTAL de cc. par kgr. d'animal	NOMBRE DE JOURS de survie après traitement
N° 17...	6 jours après l'inoculat.	0,25	2,90	15 jours
N° 61...	2 jours après l'inoculat.	0,20	10,32	52 jours

Tableau n° III. — *Cobayes ayant reçu
2 cgr. 5 à 2 cgr. 7 de quinby par jour et par kilogramme.*

COBAYES	PRÉCOCITÉ du traitement	DOSES d'attaque	NOMBRE TOTAL de cc. par kgr. d'animal	NOMBRE DE JOURS de survie après traitement
N° 27...	5 jours après l'inoculat.	0,50	1,04	4 jours
N° 51...	6 jours après l'inoculat.	0,25	2,50	10 jours
N° 63...	5 jours après l'inoculat.	0,10	15, »	59 jours
N° 19...	6 jours après l'inoculat.	0,50	9, »	33 jours

Tableau n° IV. — *Cobayes ayant reçu
3 cgr. 1 à 3 cgr. 2 de quinby par jour et par kilogramme.*

COBAYES	PRÉCOCITÉ du traitement	DOSES d'attaque	NOMBRE TOTAL de cc. par kgr. d'animal	NOMBRE DE JOURS de survie après traitement
N° 38...	5 jours après l'inoculat.	0,50	6,25	20 jours
N° 57...	9 jours après l'inoculat.	0,25	1,60	5 jours

Tableau n° V. — *Cobaye ayant reçu
3 cgr. 7 de quinby par jour et par kilogramme.*

COBAYES	PRÉCOCITÉ du traitement	DOSES d'attaque	NOMBRE TOTAL de cc. par kgr. d'animal	NOMBRE DE JOURS de survie après traitement
N° 4....	5 jours après l'inoculat.	0,50	0,65	2 jours

Conclusions générales de l'expérience sur l'iodobismuthate de quinine.

Les résultats obtenus et les moyennes exposées sur les différents tableaux nous montrent que :

1° La quantité de quinby injectée est proportionnelle à la survie ;

2° La survie est d'autant plus prolongée que l'animal est traité plus rapidement. C'est, semble-t-il, le facteur le plus important ;

3° De plus et en dépit des résultats trouvés, au sujet des doses d'attaque, il y aurait intérêt à employer des doses faibles, nombreuses et rapprochées de préférence à des doses massives rares et éloignées.

Ainsi, sans avoir une action thérapeutique comparable à celle des arsenicaux dans la trypanosomiase, l'iodobismuthate de quinine constitue un adjuvant qui permet une stérilisation partielle et momentanée soit en l'absence de moyens plus efficaces, soit dans des cas d'arseno-résistance ou de sensibilité exagérée aux arsenicaux.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous étudierons d'abord dans chaque groupe chimique la « valeur chimiothérapique » des produits utilisés dans la lutte contre la maladie du sommeil.

Nous examinerons ensuite les produits dont nous avons contrôlé l'action sur l'animal en insistant sur ceux dont l'efficacité nous a été révélée par notre expérimentation.

I. — Produits chimiques utilisés dans la lutte contre les trypanosomiasés et gambienses.

A. — Corps de la chimie minérale.

Les composés arsenicaux (acide arsénieux et orpiment) sont les seuls produits, doués de propriété parasiticide, qui aient permis la guérison de quelques malades à la période sanguine.

B. — Corps de la chimie organique.

Les composés organiques, plus nombreux et plus efficaces que les corps de la chimie minérale, possèdent trois classes de médicaments qui aient affirmé leur supériorité curative. Ce sont :

1° Les **uréides** et surtout le 309 Fourneau ou moranyl.

Le **moranyl** est un puissant trypanocide, stérilisant rapidement le sang périphérique, mais dont l'action sur les trypanosomes localisés dans le sac méningé est moins efficace ;

2° Les **organo stibiés**, représentés par l'**émétique** et la **fouadine** possèdent une action stérilisante rapide mais peu stable. Ils s'avèrent très utiles quand ils sont associés mais difficiles à employer seuls ;

3° Les **organo arsenicaux**.

a) *Organoarsenicaux trivalents, représentés par les arseno-*

benzols. — Ils stérilisent assez vite le sang périphérique. Leur action sur les parasites des ganglions lymphatiques est moins efficace et des rechutes se produisent assez rapidement. Ils agissent d'une façon toute transitoire sur les parasites du sac méningé. Mais ils sont cependant à conseiller associés à d'autres produits plus efficaces et surtout dans le cas de maladie du sommeil compliquée d'atteintes syphilitiques ou pianiques.

b) *Organo-arsenicaux pentavalents*. — Les organo-arsenicaux pentavalents comprennent actuellement les armes les plus efficaces mises à notre disposition par la chimiothérapie dans la lutte contre la maladie du sommeil.

Le trypoxyl. — Il affirme sa supériorité à la période sanguine de la maladie par son emploi, seul ou associé (90 % de guérison). La stérilisation hémolymphatique en est rapide et durable. L'utilisation des doses fortes diminue le nombre de rechutes. A la période méningée par contre son action est discutable au début et d'autant plus nuisible que la maladie est plus avancée.

La tryparsamide. — Bien que douée d'une grande action stérilisante sur le sang périphérique, elle ne s'impose pas à la période sanguine de la maladie. A la période nerveuse au contraire, elle manifeste sa supériorité par son remarquable pouvoir parasiticide sur les trypanosomes localisés dans le sac méningé.

L'orsamine sodique. — Il se montre un puissant trypanocide au moins équivalent, employé à la période sanguine, au trypoxyl. A la période nerveuse il s'avère supérieur au trypoxyl mais inférieur à la tryparsamide.

Grâce au traitement continu par un arsenical convenablement choisi, seul ou associé, le pourcentage des malades, à quelque période qu'ils appartiennent, permet sinon des guérisons certaines du moins des améliorations considérables à un taux très élevé.

II. — Contribution expérimentale personnelle sur l'action trypanocide *in vitro* et *in vivo* de certains produits chimiques.

Ce travail a voulu apporter une modeste contribution à la chimiothérapie de la maladie du sommeil.

Nous nous sommes attachés à étudier des produits nouveaux en faisant un choix parmi ceux dont la parenté chimique ou les propriétés se rapprochaient des produits reconnus les plus actifs dans la maladie du sommeil.

A. — Corps dépourvus d'action trypanocide sur l'animal.

Citons l'acétate de cadmium, le chlorure de cobalt, l'étain métallique, le phosphite de fer, l'or sous forme d'allochrysine, le rhodium (lantol), l'aniodol et la créosote.

B. — Corps à action trypanocide nette *in vitro*.

Certains ont une faible activité : sulfate de cuivre, alcool, chloramine. D'autres ont une activité moyenne : stibiothiopropanol sulfonate de soude et tryparsamide.

Enfin, les corps suivants sont de puissants trypanocides : moranyl et tséamine.

Nous voyons donc que les antiseptiques généraux ont une action parasiticide très nette sans doute, mais inférieure à celle des produits spécialisés dans la trypanosomiase à gambiense.

C. — Corps actifs *in vivo* chez l'animal.

1^o Le **bismuth**, sous forme d'iodobismuthate de quinine (quinby) ne peut être considéré que comme un adjuvant intéressant dans certains cas d'arseno-résistance ou comme un médicament de suppléance dans certains cas particuliers.

Il est capable de stériliser momentanément le milieu sanguin et de suspendre dans certaines proportions, l'évolution de la maladie et permettre ainsi d'attendre une thérapeutique spécifique ;

2^o La **tryparsamide** et le **stibiothiopropanol sulfonate de soude** ont fait preuve, aux doses où nous les avons employés,

d'une valeur curative d'importance moyenne puisque la survie est de 23 jours pour le composé antimonieux et de 19 jours plus une survie totale pour la tryparsamide.

3° La **tséamine** s'est affirmée un excellent trypanocide :

Sur 9 cobayes soignés par la **tséamine**, nous ont donné 3 cas d'intoxication (cobayes de petite taille), deux survies de 40 jours et quatre survies totales.

L'action trypanocide se révèle intense et l'action stérilisante sur les trypanosomes du sang périphérique est rapide et durable ;

4° Le **moranyl** est le corps qui nous a fourni les meilleurs résultats.

En effet :

Sur 10 cobayes, soignés par le **moranyl**, 8 ont présenté une survie moyenne de 34 jours et 2 une survie totale.

En résumé.

1° Les antiseptiques usuels : sulfate de cuivre, alcool, chloramine, sont doués d'un net pouvoir trypanocide *in vitro* mais n'agissant pas *in vivo* ;

2° L'iodobismuthate de quinine, dépourvu d'action trypanocide *in vitro* retarde cependant le processus morbide chez le cobaye ;

3° Le stibiothiopropanol sulfonate de soude et la tryparsamide ont une action bien supérieure *in vivo* ;

4° Le moranyl et la tséamine ont une action également intense *in vitro* et *in vivo*.

L'action des divers médicaments expérimentés dans la trypanosomiase du cobaye n'est donc pas proportionnelle à leur action parasiticide *in vitro*. Il semble qu'elle dépende d'autres facteurs plus complexes. A la base de cette action, il existerait une modification du terrain permettant à l'animal de lutter contre l'évolution de l'affection.

BIBLIOGRAPHIE

A

- ABBATUCCI. — *Annales de méd. et pharmacie coloniales*, janv., fév., mars 1926. — *Journal de méd. et pharmacie coloniales*, janv., fév., mars, avr., mai, juin 1926.
- ARNAUD. — *Bull. soc. path. exot.*, 13 nov. 1929, p. 872, 14 mai 1930, p. 461.
- ASSOREIRA. — *Presse médicale*, n° 84, 20 oct. 1934, p. 191.
- AUBERT ET HECKENROTH. — *Bull. soc. path. exot.*, juin 1911, p. 411, juin 1912, mars 1913.
- AUBERT, MONFORT, HECKENROTH, BLANCHARD. — *Bull. soc. path. exot.*, nov. 1913, p. 632.
- AUBERT ET MICHELI. — *Bull. soc. path. exot.*, tome VIII, p. 28, 1915.
- AYRES KOPKE. — *Berlin Clinic Worch*, sept. 1913.

B

- BELLE. — *Thèse Paris*, 1908.
- BERTZ. — *Berlin Clinic Worch*, juill. 1913, n° 3, 1914.
- DE BEUMANN, MOUNEYRAT ET TANON. — *Bulletin et Mémoire soc. méd. hûp. Paris*, 1913.
- BLANCHARD. — *Marseille Médical*, n° 18, 25 juin 1931.
- BLANCHARD ET LEFROU. — *Bull. soc. path. exot.*, tome XV, 1922, tome XVII, mars 1924.
- BLANCHARD, LEFROU, AYRES KOPKE, JAMOT, WALRAVENS, RODHAIN, TANON, etc... — *Annales de méd. et pharm. col.*, n° 1, janv., avril 1924, p. 53 et suivantes.
- BLANCHARD ET LAIGRET. — *Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1924. — *Bull. soc. path. exot.*, juin 1927. — *Annales méd. et pharm. col.*, janv., fév., mars 1926, mai, juin, juill., août 1924.
- BLIN ET KERNEISS. — *Bull. soc. path. exot.*, 12 avr. 1916.
- BONNET. — *Bull. soc. path. exot.*, n° 7, 1934.
- BOYÉ. — *Annales méd. et pharm. col.*, mai, juin, juill., août 1922. — *Bull. soc. path. exot.*, janv. 1927.
- BRAU. — *Ann. de méd. et ph. coloniales*, sept., oct., nov., déc. 1925.
- VAN DEN BRANDEN. — *Arch. f. Schiffs u Trop. Hyg.*, tome XXVII, p. 845, 1913.
- VAN DEN BRANDEN ET VAN HOOF. — *Bulletin soc. path. exot.*, tome XV, p. 692, 1922. — *Ann. soc. belg. méd. trop.*, tome II, p. 125, 1922, tome II, p. 37, 1922. — *Bull. soc. path. exot.*, tome XVI, oct. 1923. — *Bull. soc. belge méd. trop.*, tome IV, nov. 1924.

- VAN DEN BRANDEN ET P. DUMONT. — *Ann. soc. belge méd. trop.*, oct. 1932.
VAN DEN BRANDEN. — *Bull. soc. path. exot.*, tome XVIII, p. 645, 1925, tome XIX, p. 193, mars 1926, mars 1927. — *Annales de l'Inst. Pasteur*, tome 45, p. 221, 1930.
— *C. R. S. B.*, 2^e volume, p. 66, 1930. — *Annales soc. belge méd. trop.*, 30 sept. 1934.
BRODEN. — *Bulletin de la Société d'études coloniales*, févr. 1904.
BRODEN ET RODHAIN ET CORIN. — *Arch. für sch. und Trop. Hyg.*, tome VI, 1912.
BROWN ET PEARCE. — *Journal and med. ass.*, tome LXXXII, n^o 1, p. 5.

C

- CASSIO RUSSO. — *An. d'Ig. speciale*, tome XXIV, p. 353, 1914.
CINCA. — *Annales de l'I. P.*, janv. 1914.
CHESTERMANN. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, mai 1932.
CLEMENT C. CHESTERMANN. — *Trans. R. S. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, tome XVI, p. 394, 1923, tome XVII, tome XXII.
A. COGHLAN. — *Trop. med. and hyg.*, juin 1933.
J.-F. CORSON. — *Ann. of. trop. med. et parasit.*, 20 déc. 1934, p. 535.
COUVY. — *Annales d'hyg. et méd. col.*, janv., fév., mars 1909.

D

- DAMAS MORA. — *Soc. belge de méd. trop.*, 21 oct. 1933. — *Ann. soc. belge méd. trop.*, 31 mars 1934.
DANYSZ. — *Annales de l'Institut Pasteur*, tome XXXVIII, mars 1914. — *Bulletin soc. path. exot.*, mars 1914. — *Annales de l'Institut Pasteur*, juill. 1914. — *C. R. Académie des Sciences*, tome 159, p. 452, 1914.
DAVID. — *Journal soc. méd. de Lille*, 11 oct. 1931.
J. DERWISCH ET LAIGRET. — *Bulletin soc. path. exot.*, tome XVI, p. 770-780, déc. 1923.
DUBOIS. — *Ann. soc. belge méd. trop.*, 31 mars 1931.
DUKE. — *The Lancet*, juin 1934.

E

- EGUIRAZ. — *Medicina los paises calidos*, sept. 1932.

F

- FOURNEAU, M. ET M^{me} TREFOUEL, J. VALLÉE. — *Arch. f. Scheff. u. trop. hyg.*, 1921.
— *Tropical diseases bul.*, fév. 1922.
FOURNEAU, NAVARRO MARTIN, etc... — *Ann. de l'I. P.*, 6 juin 1923.
FOURNEAU, M. ET M^{me} TREFOUEL, J. VALLÉE. — *Annales de l'I. P.*, fév. 1924 (biblio.).
FOURNEAU, TREFOUEL ET LESTRENCE, TREVISC. — *Annales de l'I. P.*, nov. 1926.

- FOURNEAU, NAVARRO, MARTIN, TREFOUEL. — *Annales de l'I. P.*, 1930.
FOURNEAU, M. ET M^{me} TREFOUEL, J. VALLÉE. — *Annales de l'I. P.*, févr. 1934 (biblio.).
FRIBOURG, BLANC ET LASSALLE. — *Ann. medico-physiologique*, janv. 1935.

G

- C.-N.-B. CASSAC. — *Brit. Med. Jour.*, p. 110, 15 juill. 1911.
GUILLON ET J. RAYMOND. — *Marseille Méd.*, n° 10, p. 584, 5 avr. 1929.

H

- HARMS. — *Arch. für Wiss und prat. Tierheilk*, tome XXXVI, p. 485, 531, 1910.
HECKENROTH. — *Sud Méd. et Chirurg.*, n° 2073, 15 juill. 1927.
HECKENROTH ET BLANCHARD. — *Bull. soc. path. exot.*, p. 591, oct. 1912.
VAN DER HELLEN. — *Arch. für sch. und Trop Hyg.*, tome XVII, avr. 1913. — *Deutsch mediz. Woch.*, p. 390, 1914.
A.-D.-P. HODGES. — *Sleeps sickn Bulletin*, tome III, n° 28, juill. 1911.
HUOT. — *Ann. méd. et ph. col.*, janv., fév., mars 1923.

J

- JAMOT. — *Ann. de méd. et ph. coloniales*, juill., août, sept. 1926. — *Bulletin soc. path. exot.*, juin 1925.
Charles JOJOT. — *Ann. de méd. et ph. coloniales*, oct., nov., déc. 1921.
JOYEUX. — *Précis de médecine coloniale*, 1927.

K

- KAKACHNIKOW. — *Russky Vrach*, n° 9, 1912.
E.-R. KEKKERSBERGER. — *American Jn. of Trop. med.*, mars 1933.
KERANDEL. — *Bulletin soc. path. exot.*, tome III, p. 642-662, déc. 1910.
F.-K. KLEINE ET W. FISCHER. — *Deutsch mediz. Woch.*, déc. 1922, août 1923.
F.-K. KLEINE. — *Trans. R. Soc. of Trop. Med and Hyg.*, tome XVIII, févr. 1924.
KOLLE, ARBOCH, ROTHERMUNDT, SCHERMANN. — *Deutsch mediz. Woch.*, févr. 1913.
KOLLE, ARBOCH ET W. SCHERMANN. — *Zertischen für imm horsch Origine*, tome XX, 1914. — *Deutsch Woch.*, janv. 1914.

L

- LAFONT ET DUPONT. — *Bull. soc. path. exot.*, févr. 1914, tome VII, p. 640-647, juill. 1914, tome VIII, janv. 1915.
LAIGRET ET BLANCHARD. — *Annales de l'I. P.*, juin 1924. — *Bull. soc. path. exotique*, tome XVIII, mai 1925.

- LAIGRET. — *Annales de l'I. P.*, 1926.
- LAQUIZE ET BEY. — *Ann. de méd. et ph. coloniales*, janv., fév., mars 1933.
- LASSABLIÈRE ET PEYCELON. — *Soc. méd. et hyg. trop.*, mars 1934.
- LAVERAN. — *Académie des Sciences*, 22 fév. 1904.
- LAVERAN ET MESNIL. — *Trypanosomes et trypanosomiases*, 1905.
- LAVERAN ET THIROUX. — *Annales de l'I. P.*, fév. 1908.
- LAVERAN. — *Bull. soc. path. exot.*, 1911.
- LAVERAN ET ROUDSKY. — *Bull. soc. path. exot.*, tome VI, p. 502, juill. 1913, tome VII, p. 593, juill. 1914, tome VIII, p. 31, janv. 1915.
- LEDENTU ET J. DAUDE. — *Annales de l'I. P.*, oct. 1926.
- MAC LEAN ET FAIRBAIN. — *Annales of trop. med. et parasit.*, juill. 1932.
- LEDENTU ET VAUCEL. — *Bull. soc. path. exot.*, juin 1927.
- LEDENTU. — *Bull. soc. path. exot.*, oct. 1926. — *Annales de méd. et ph. col.*, avr., mai, juin 1928.
- LEFROU ET OUZILLEAU. — *Bull. soc. path. exot.*, tome XV, p. 802, 1922.
- LEFROU. — *Annales de l'I. P.*, mars 1923.
- LERVIER ET H. VELU. — *Annales de Parasitologie*, avr. 1923. — *Bull. soc. path. exot.*, 11 juin 1930.
- LETONTURIER, MARQUEISSAC ET JAMOT. — *Annales de l'I. P.*, déc. 1924.
- LEVADITI ET NICOLAU. — *Annales de l'I. P.*, mars 1924.
- LOEFFLER ET RUHS. — *Deutsch Med. Woch.*, n° 34, 1907. — *Académie des Sciences*, 4 nov. 1907.
- G.-C. LOW ET PHILIP MANSON BAHR. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, tome XVI, 1923, tome XVII, 1924.
- R. LURZ. — *Arch. für sch. und trop. hyg.*, tome XVIII, mars 1914. — *Annales de la Soc. belge de Méd. tropicale*, tome XIII, n° 2, juin 1933.

M

- MANSON BAHR. — *Trop diseases bull.*, n° 9, 1932.
- DE MARQUEISSAC. — *Bull. soc. path. exot.*, mars, oct. 1932 et oct. 1933.
- G. MARTIN, LEBCEUF, RIEGENBACH. — *Bulletin soc. path. exot.*, p. 370, mai 1911.
- MASSIOU. — *Annales méd. et hyg. coloniales*, janv., fév., mars 1909.
- MAYER ET ZEISS. — *Annales de méd. et ph. col.*, mai, juin, juill., août 1922, mai, juin, juill., août 1932.
- MESNIL. — *Bull. ac. de médecine*, 13 déc. 1931.
- MESNIL ET J. KERANDEL. — *Bull. soc. path. exot.*, tome III, p. 732, déc. 1910.
- MESNIL, RIGENBACH. — *Bull. de l'I. P.*, p. 866, 1911.
- MESNIL ET F. MOTAIN. — *Bull. soc. path. exot.*, tome VIII, juin 1915.
- MESNIL, BLANCHARD ET LEFROU. — *Bull. soc. path. exot.*, tome XVI, p. 780, déc. 1923.
- MONTFORT. — *Bull. soc. path. exot.*, p. 588, oct. 1913.
- MORA. — *Annales de la Société belge*, mars 1934.

- MORGENROTH ET HALBENSTEDTER. — *S. R. T. Z. her d K Pruss Academic Wiss*, p. 3037, janv. 1911.
- MORGENROTH ET ROSENTHAL. — *Annales de l'I. P.*, p. 857, 1911.
- MORGENROTH ET HALBENSTEDTER. — *Zeit chr für Hyg*, tome XVIII, p. 419, 1912.
- *Annales de la soc. belge de méd. trop. exot.*, tome III, juin 1933.
- MOUCHET ET DUBOIS. — *Arch für sch. und trop. hyg.*, tome XVIII, 1914.
- MUHELERS ET MENCK. — *Annales de médecine et ph. colon.*, mai, juin, juill., août 1922.
- MURAZ ET VAISSEAU. — *Bull. soc. path. exot.*, mars 1932.

N

- NAVARRO, MARTIN. — *Annales de l'I. P.*, janv., août 1922.
- NICOLLE ET MESNIL. — *Annales de l'I. P.*, juin, juill. 1906.

O

- OUZILLEAU ET LEFROU. — *Annales de l'I. P.*, 1923.

P

- PEARCE. — *Monographs Rockefeller Inst. for Med.*, n° 23, 1930.
- PICARD. — *Thèse Paris*, 1907.
- PIERAERTS. — *Ann. soc. belge méd. trop.*, oct. 1932.
- PLIMMER, FREY ET RANKEN. — *Bulletin de l'I. P.*, p. 376, 1911.

R

- RAMSAY ET SCHMITZER. — *Arch. für sch. und trop. hyg.*, tome XXVIII, p. 471, 1924.
- RANKEN. — *Proc. R. soc.*, tome LXXXIII, p. 203-215, mars 1913.
- VON RAVEN. — *Bulletin de l'I. P.*, 1910. — *Amstblatt für das schutz gebiet Togo*, sept. nov. 1910, janvier 1911, p. 144-174, avr. 1911.
- RODHAIN ET BRODEN. — *Ann. soc. belge méd. trop.*, mai 1921.
- ROWNTREE ET J. ABEL. — *Journal of pharmacy and exp.*, n° 2, p. 101-142, oct. 1910.
- *Bull. de l'I. P.*, p. 377, 1911. — *Journal of pharmacy and exp.*, 1911.

S

- RENÉ VAN SACEGHEN. — *Ministère des Colonies, administration d'agriculture*, p. 9 1914. — *Bull. soc. path. exot.*, tome XVI, p. 587, oct. 1923.
- PAUL SALMON. — *C. R. soc. biol.*, tome LXXIV, p. 134, janv. 1913.
- SCHERCHMIDT. — *Deutsche Mediz Woch*, p. 292-294, 1911. — *Bulletin de l'I. P.*, 1910.
- ED. ET ET. SERGENT ET H. TOLEY. — *Annales de l'I. P.*, mars 1921.
- SERGENT, DONATIE ET LHÉRITIER. — *Annales de l'I. P.*, 1921.
- SICÉ. — *Annales de l'I. P.*, août 1930. — *Revue coloniale de méd. et chir.*, mai 1932, janv. 1934.

- SICÉ, COUSIN ET DUKE. — *Bull. soc. path. exot.*, tome XXVI, n° 10.
SICÉ ET MERCIER. — *Marseille médical*, fév. 1934.
SILVEIRA RAMOS. — *An medicina contemporanea*, 5 mars 1933.
T. SLAVOACA. — *Soc. Roum. m. C. R. Soc. biol.*, tome XXXVIII, p. 927, 1933.
SOREL ET ROBINEAU. — *Ann. méd. et ph. coloniales*, juill., août, sept 1931.
STRADER ET LOPES. — *Ann. soc. belge de méd. trop.*, 1927.
STUDEL. — *Munch med. worch*, août 1934.

T

- TANON ET DUPONT. — *Bull. et mém. soc. méd. hop. Paris*, tome XXIV, p. 975, 1913.
TANON ET JAMOT. — *An. Paras.*, tome III, p. 327, 1924.
TANON, LASSABLIÈRE ET PEYCELON. — *Revue de méd. et hyg. tropicale*, avr. 1933.
THIROUX ET D'ANFREVILLE. — *Annales de l'I. P.*, 1910. — *Bulletin de l'I. P.*, 1910.
THIROUX ET D'ANFREVILLE DE LA SALLE. — *Paris J. R. Baillère*, p. 49-54, 1911.
TSUZUKI. — *Annales de l'I. P.*, p. 861, 1911. — *Zeitsche hyg.*, tome LXVIII, mai 1911.

U

- UHLENHUTH, WULZER, HUGEL. — *Deutsch Mediz. Woch*, fév. 1913.
UHLENHUTH, ÜBNER, WORTHE, ARB und HAMEL. — *Deutsch Mediz. Woch*, tome XXVII, p. 66.
ULRICH. — *Bulletin de l'I. P.*, 1910. — *Arch. für ach und trop. hyg.*, tome XV, p. 4157, 1911.

V

- VAUCEL. — *An. méd. et ph. coloniales*, juill., août, sept. 1929.
VAUCEL ET BOISSEAU. — *Soc. path. exot.*, 8 juill. 1931.
VAUCEL ET SALAUN. — *Soc. path. exot.*, nov. 1931.
VORWECK ET R. LURZ. — *Sch. uber trop. hyg.*, tome XVIII, p. 330, 339, mai 1914.

W

- WALRAVENS. — *Bull. soc. path. exot.*, tome XVIII, oct. 1925. — *Soc. belge m. col. in C. R. soc. biol.*, tome XCV, p. 254, 1926.
WENDELSTADT. — *Deutsch med. Woch*, n° 47, 1905.
WERNER. — *Arch. für sch. und trop. hyg.*, tome XVIII, 1913.
WURTZ. — *Société de biologie*, 7 mai 1904.

Y

- W. YAKIMOFF, NINAKOHL, YAKIMOFF. — *Bulletin soc. path. exot.*, tome III, p. 526, oct. 1910.
YORKE ET BLACKLOCH. — *An. of trop. and paras.*, tome VIII, p. 60, 21 avr. 1914.

TABLE DES MATIÈRES

Contribution Expérimentale à la Chimiothérapie de la Maladie du Sommeil

INTRODUCTION	1
1. <i>Historique des premiers traitements</i>	1
2. <i>Rappel de quelques notions étiologiques sur la maladie du sommeil</i>	3
a) Agents pathogènes	3
b) Agents vecteurs	5
3. <i>Géographie de la maladie du sommeil</i>	8
a) Colonies françaises	8
Territoires sous mandats	8
A. E. F.	8
A. O. F.	9
b) Congo belge	10
c) Territoires britanniques	10
d) Territoires portugais	11
e) Territoires espagnols	11

I. — CHIMIOTHÉRAPIE DE LA MALADIE DU SOMMEIL.

A. — <i>Médicaments employés seuls</i>	13
Chimie minérale	13
a) Mercure	13
b) Argent	14
c) Bismuth	14
d) Antimoine	14
c) <i>Arsenic. —Acide arsenieux</i>	14
— Trisulfure d'as-orpiment	15
Chimie organique	16
1. <i>Série grasse</i>	16
a) Acide citrique	16
b) Moranyl	16

2. Série aromatique	18
a) Quinine	18
b) Colorants	19
Azoïques	19
Triphénylméthane	20
Acridine	20
3. Composés organométalliques	21
a) Argent	21
b) Mercure	21
c) Bismuth	21
d) Antimoine	21
Emétique	21
Stibényl-chlorostibényl	22
Fouadine	22
e) Arsenic	24
Composés à deux noyaux cycliques	24
606 et 914	24
Galyl et Ludyl	25
Arsénobenzène argentique	26
2 Composés à un noyau cyclique	26
Arsenophénylglycine	26
Acides phénylarsiniques	27
Stovarsol ou 190	28
Stovarsol sodique ou 189	28
Acétylarsan	28
Arsacétine	29
Orsanine sodique ou 270 Fourneau	29
Trypoxyl ou atoxyl	31
Tryparsamide	36
B. — Médicaments associés	43
1. Associations trypoxyliques	43
Trypoxyl :	
a) Et acide arsenieux	43
b) Et orpiment	44
c) Et collargol	44
d) Et arsénobenzol	44
e) Et émétique	45
2. Autres associations	46
a) Émétique et 270 Fourneau	46
b) Moranyl et tryparsamide	46
c) Les DN et leurs associations	47

II.— EXPÉRIMENTATION PERSONNELLE SUR LA CHIMIOTHÉRAPIE
DE LA MALADIE DU SOMMEIL.

Chimie minérale	51
1. <i>Métaux lourds</i>	51
a) Acétate de cadmium	51
b) Chlorure de cobalt	54
c) Sulfate de cuivre	56
e) Formiate de cuivre	58
f) Mélange d'oxyde et d'étain métallique	61
g) Hypophosphite de fer	64
2. <i>Métaux précieux</i>	66
a) Allochrysine	66
3. <i>Métaux rares</i>	68
a) Lantol	68
Conclusions sur les composés minéraux	70
Chimie organique	71
1. <i>Série grasse</i>	71
a) Aniodol	71
b) Alcool	73
c) Moranyl	77
d) Stibiothiopropanol sulfonate de Na	81
2. <i>Série aromatique</i>	85
a) Chloramine	85
b) Créosote	87
c) Tryparsamide	89
d) Tséamine	93
e) Iodobismuthate de quinine	101

CONCLUSIONS.

1. <i>Produits chimiques utilisés dans la lutte contre les trypanosomiasés à Gambiense</i>	115
2. <i>Contribution expérimentale personnelle sur l'action trypanocide in vitro et in vivo de certains produits chimiques</i>	117

PARIS. — IMPRIMERIE E. DESFOSRÉS, 13, QUAI VOLTAIRE.

IMP. E. DESFOSSÉS
13, quai Voltaire, 13
— PARIS —